THESE

ANNEE 1975

PRESENTEE

ORSAY n° d'ORDRE : 1558

A L'UNIVERSITE DE PARIS XI

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JOËLLE MAYRARGUE

SUJET DE LA THESE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINOMETHYL-2 ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS-1

SOUTENUE LE 14 NOVEMBRE 1975, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. J.M. CONIA : PRESIDENT

A. GAUDEMER
M. MIOCQUE
M. PLAT
R. ROYER

EXAMINATEURS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548102_0003

ANNEE 1975

THESE

ORSAY n° d'ORDRE : 1558

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE DE PARIS XI

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JOËLLE MAYRARGUE

SUJET DE LA THESE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AMINOMETHYL-2 ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS-1

SOUTENUE LE 14 NOVEMBRE 1975, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. J.M. CONIA : PRESIDENT

A. GAUDEMER
M. MIOCQUE
M. PLAT
R. ROYER

EXAMINATEURS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail, commencé au laboratoire de chimie organique dirigé par le Professeur J.A. GAUTIER à la Faculté de Pharmacie de Paris, a été achevé au Centre d'Etudes Pharmaceutiques de Châtenay-Malabry.

Nous remercions Monsieur le Professeur J.A. GAUTIER de la bienveillance avec laquelle il nous accueillit dans son laboratoire.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur M. MIOCQUE qui a su nous soutenir dans les moments de découragement et dont la constante disponibilité et la vaste compétence nous ont permis de mener à bien ces travaux.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueux attachement.

Nous regrettons particulièrement la brutale disparition de Monsieur le Professeur M. DUCHON d'ENGENIERES auquel nous devons notre initiation au laboratoire. Il nous confia cette étude et nous fit bénéficier de son esprit critique et de son expérience. Aussi, à la profonde affliction que nous a causé sa disparition vient s'ajouter le vif regret de ne pas le voir assister à l'aboutissement de ce travail.

Nous adressons nos remerciements respectueux à Monsieur le Professeur J.M. CONIA qui, nous faisant profiter de ses conseils avisés, a accepté de juger ce travail et de faire partie de notre jury.

Nous exprimons notre reconnaissance à Monsieur R. ROYER, Directeur de Recherche au C.N.R.S., qui a bien voulu juger notre travail et participer à notre jury.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur M. PLAT qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger notre thèse.

A Monsieur le Professeur A. GAUDEMER qui a bien voulu faire partie de notre jury, nous exprimons nos sincères remerciements.

Il nous est enfin agréable de remercier les chercheurs de ce laboratoire dont la constante complaisance a facilité notre tâche.

PLAN

		Page
INTRODUCTION GENERALE		1
CHAPITRE I	- SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DES DIALKYLAMINOMETHYL-2 ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS	5
	I - Synthèse	5
	II - Isolement des aminoalcools par chromatographie	7
	1 - CPV	9
	2 - CCM	10
	3 - Chromatographie sur colonne.	10
	III - Détermination des configurations et conformations des aminoalcools	11
	1 - Spectres IR	11
	2 - Spectres de RMN	11
	3 - Etude spectroscopique de dérivés	15
	a) chlorhydrates	15
	b) aminocyclohexanols saturés	16
	4 - Conformation des aminocyclohexanols	17
	5 - Preuve complémentaire des structures	20
	6 - Conclusion.	22
	Partie Expérimentale.	24
CHAPITRE II	- REACTIVITE DES DIALKYLAMINOMETHYL-2 ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS	31
	I - Réactivité de l'hydroxyle	31
	1 - Estérification	31
	2 - Ethérification	36

3 - Elimination de la fonction alcool 37

a) Déshydratation des aminocyclohexanols 37

b) Pyrolyse des esters acétiques. 40

II - Réactivité de l'azote 42

1 - Détermination des pK_B 42

2 - Salification 44

3 - Quaternarisation. 47

III - Réactivité de la triple liaison 52

1 - Hydrogénation 52

2 - Hydratation 54

a) des aminoalcools acétyléniques vrais 54

b) des aminoalcools acétyléniques substitués. 56

Partie Expérimentale. 59

CHAPITRE III - CYCLISATION DES DIALKYLAMINOMETHYL-2 ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS 74

I - Introduction bibliographique. 74

II - Comportement des aminoalcools acétyléniques en présence d'eau 78

1 - Isolement des dérivés de cyclisation 78

2 - Structure de ces dérivés 83

a) Spectres IR 83

b) Spectres de RMN. 83

III - Cyclisation des aminoalcools acétyléniques sans adjonction d'eau 90

1 - Evolution en phase éthérée anhydre 90

2 - Evolution en solution chloroformique 91

3 - Discussion 91

4 - Essais de capture de l'intermédiaire. 93

Partie Expérimentale. 95

CONCLUSION 101

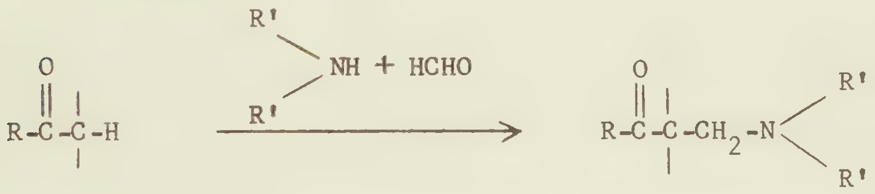
BIBLIOGRAPHIE 105

INTRODUCTION GENERALE

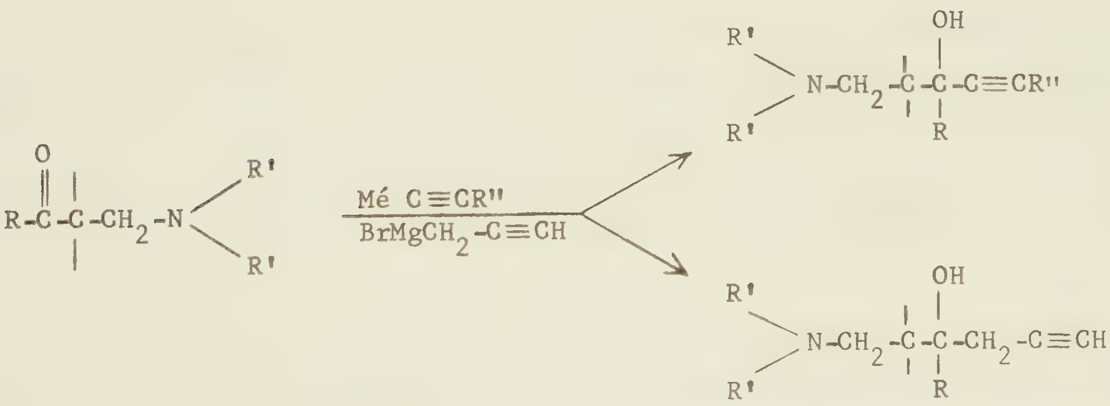
Le présent travail se rapporte à la préparation, à l'isolement et à l'étude de réactivité de β-aminocyclohexanols acétyléniques.

Les β-aminoalcools acétyléniques sont commodément accessibles en deux stades opératoires :

a) Réaction de Mannich entre une cétone et une amine secondaire en présence de formaldéhyde :



b) Alcynylation de l'aminocétone par un acétylure métallique ou condensation avec un magnésien propargylique



L'aminométhylation des cétones est une réaction largement exploitée depuis les recherches originelles de MANNICH (1), les très nombreuses références dans ce domaine (voir notamment 2, 3, 27, 28) font apparaître des conditions opératoires variables selon les cas, mais comportant généralement l'utilisation de l'amine sous forme de chlorhydrate.

L'éthynylation des cétones est également une réaction banale (voir notamment 29, 30). La condensation de l'acétylénique avec la cétone s'effectue selon des modalités variables : utilisation d'un acétylure alcalin formé dans l'ammoniac liquide par addition d'un amidure (6), (31), emploi de la potasse comme agent basique (32) dans divers solvants : méthylal, diméthylformamide, tétrahydrofuranne, etc... (33). On utilise plus rarement les magnésiens : leur emploi ne présente pas de difficultés dans le cas des acétyléniques monosubstitués, mais l'obtention du monomagnésien de l'acétylène nécessite une technique particulière (34).

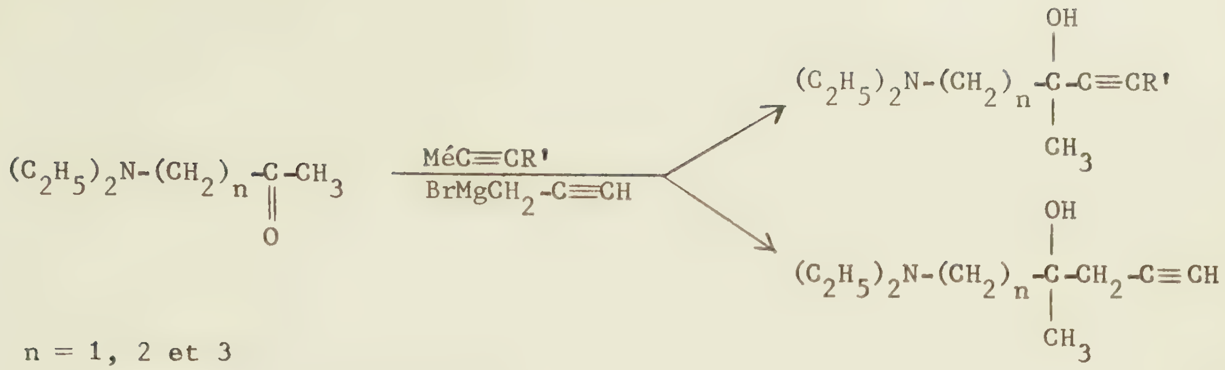
A côté de l'éthynylation proprement dite, on connaît la condensation des magnésiens propargyliques qui permet d'accéder à des alcools β-acétyléniques (7) ; cette réaction peut également être conduite par l'intermédiaire des organoaluminiques (35).

L'alcynylation des aminocétones est un cas particulier relativement peu étudié. Des travaux ont été fait sur l'éthynylation de cétones pyridiques (36), quinoléiques (37), de diverses α-aminocétones (38) ou d' α-aminoquinones (39), ainsi que sur l'éthynylation de cyclanones (40), (8), ou de pipéridones (41), (42), (43).

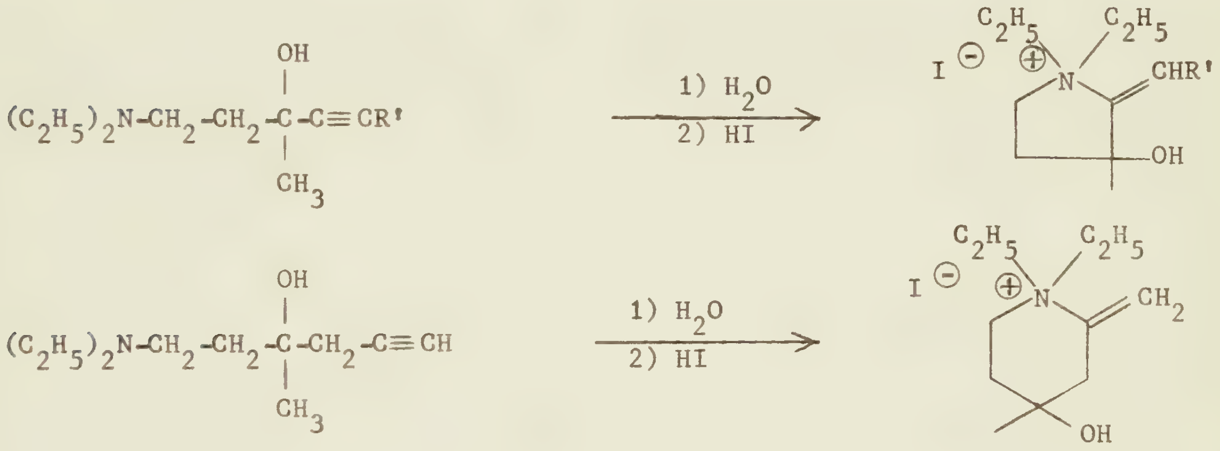
Récemment, dans notre laboratoire, une série d'études a été entreprise sur l'alcynylation d'une β-aminocétone : la diéthylamino-1 butanone-3 (44)

$$(C_2H_5)_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}CH_3 \xrightarrow{LiC\equiv CR'} (C_2H_5)_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}{-}C\equiv CR'$$

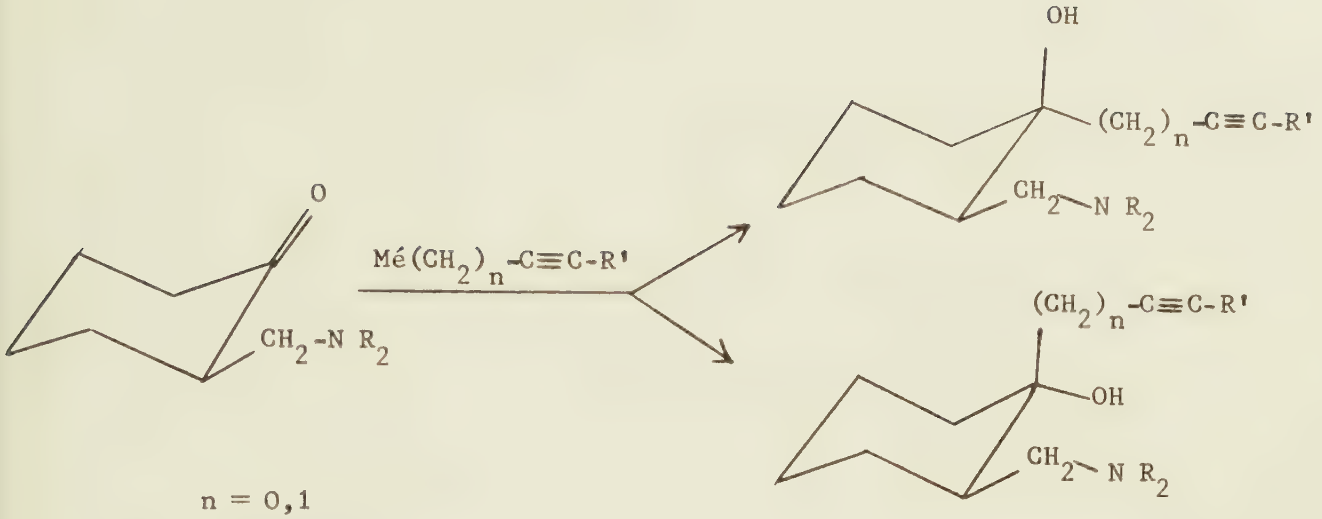
Ces travaux ont été étendus par la suite à d'autres aminocétones différant par l'éloignement des deux fonctions (45)



Les aminoalcools acétyléniques ainsi obtenus manifestent les propriétés dues à leurs divers groupements fonctionnels (44), mais ils se prêtent en outre à des cyclisations intramoléculaires, par attaque de l'azote sur la triple liaison lorsque ces deux fonctions se trouvent séparées par 3 ou 4 atomes de carbone (45), (46)

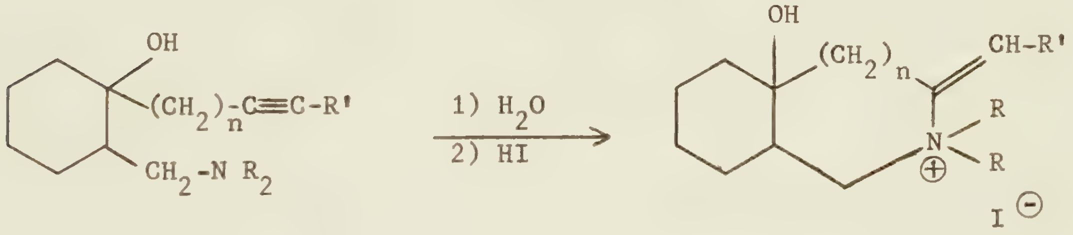


Il a donc semblé intéressant de développer cette étude en série cyclanique. En effet, les aminocyclohexanols acétyléniques présentent un intérêt particulier lié à l'existence d'une stéréoisomérie résultant de la possibilité des deux types d'attaque (équatoriale ou axiale) sur une cyclohexanone α - substituée.



n = 0,1

De plus, les isomères cis et trans prévisibles doivent présenter, outre la réactivité propre à chaque groupement fonctionnel, des possibilités de cyclisation intramoléculaire plus ou moins aisée selon la configuration du diastéréoisomère de départ.



Enfin, l'éventualité d'extension de cette réaction de cyclisation à la synthèse de composés pluricycliques doués d'activité thérapeutique a constitué une des autres motivations de ce travail qui sera développé en trois chapitres :

I - Synthèse et stéréochimie des dialkylaminométhyl-2 alcynyl-1 cyclohexanols

II - Réactivité des dialkylaminométhyl-2 alcynyl-1 cyclohexanols

III - Cyclisation des dialkylaminométhyl-2 alcynyl-1 cyclohexanols.

CHAPITRE I

SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DES DIALKYLAMINOMETHYL-2 ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS-1

I - SYNTHESE

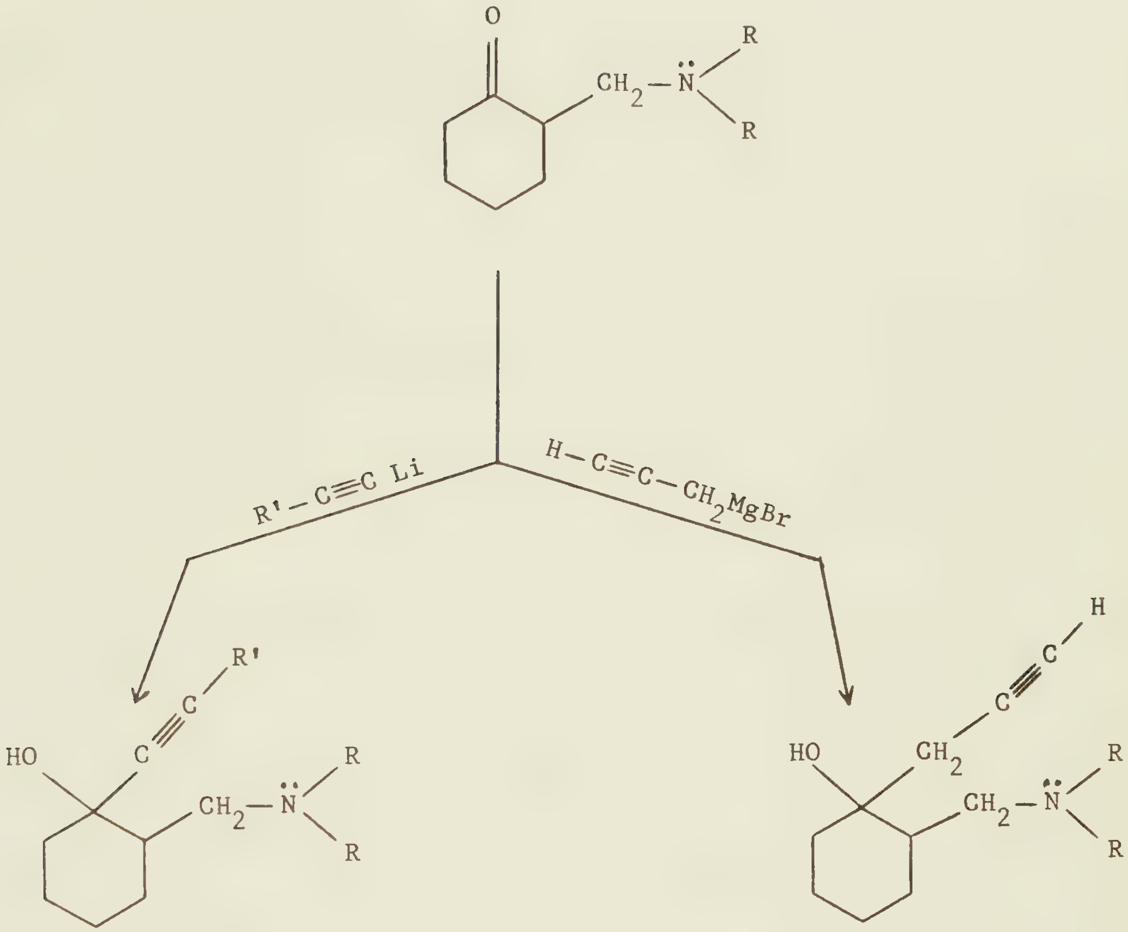
Les aminoalcools ici étudiés dérivent de la réaction de bases de Mannich de la cyclohexanone avec les acétylures de lithium, ce qui conduit aux aminocyclohexanols α -acétyléniques 1 à 6, et avec le bromure de propargylmagnésium, ce qui conduit aux aminocyclohexanols β -acétyléniques 7 et 8 (voir schéma I).

L'aminométhylation de la cyclohexanone a été effectuée selon la méthode codifiée par MANNICH et coll. (4), (5). La cyclohexanone réagit facilement avec une solution aqueuse de formaldéhyde et la diméthylamine ou la diéthylamine employées sous forme de chlorhydrates.

L'acidité du milieu est un facteur important et les rendements ont pu être améliorés en accroissant la quantité d'acide. D'autre part, les bases de Mannich de la cyclohexanone ayant tendance à se décomposer par distillation, elles ont été isolées sous forme de chlorhydrates à partir desquels l'amine libre est régénérée au moment de l'emploi.

L'éthynylation des aminocétones ainsi obtenues a été conduite dans l'ammoniac liquide en leur opposant selon la technique classique (6) des acétylures de lithium formés par action de l'amidure de lithium sur l'acétylène (1, 4), l'hexyne (2, 5) et le phénylacétylène (3, 6).

La condensation des bases de Mannich avec le bromure de propargylmagnésium a nécessité quelques précautions : on a évité l'allènisation, selon (7), en conduisant la préparation du magnésien au-dessous de 20° et



1 R = CH_3 ; R' = H
2 R = CH_3 ; R' = C_4H_9
3 R = CH_3 ; R' = C_6H_5
4 R = C_2H_5 ; R' = H
5 R = C_2H_5 ; R' = C_4H_9
6 R = C_2H_5 ; R' = C_6H_5

7 R = CH_3
8 R = C_2H_5

schéma I

l'addition de la cétone au-dessous de 0°. Les aminoalcools propargyliques 7 et 8 ont été ainsi obtenus.

Les dialkylaminométhyl-2 alcynyl-1 cyclohexanols-1 1 à 8 ont été obtenus avec des rendements de 38 à 63 %. Les rendements et constantes physiques sont regroupés dans le tableau III de la partie expérimentale.

A notre connaissance, seuls étaient décrits les aminoalcools 1, 3 et 4 :

3 préparé dans le cadre d'une recherche de molécules analgésiques potentielles (8) (nous reviendrons plus loin sur la configuration attribuée par l'auteur à ce composé 3 isolé sous forme de chlorhydrate),

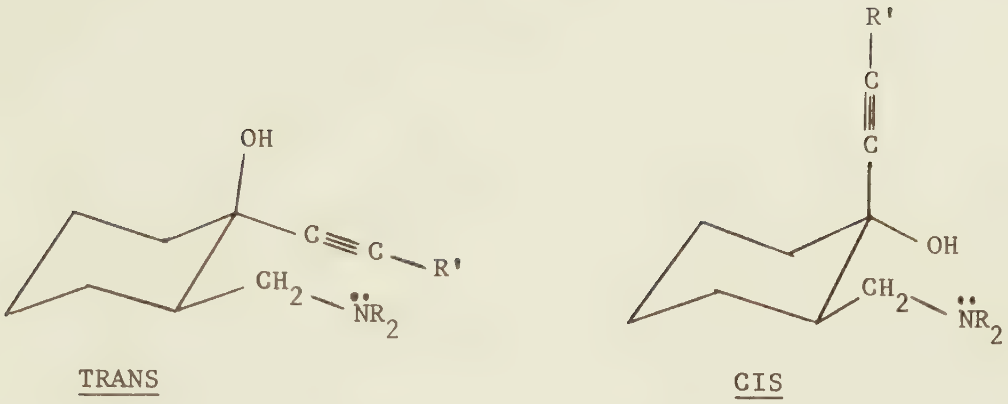
1 et 4 mentionnés sans description dans un brevet récent (9) (mais nous les avions préparés et cités dans une communication orale antérieure (10)).

Les molécules obtenues, comportant deux carbones asymétriques, doivent théoriquement se présenter sous deux formes diastéréoisomères (voir schéma II).

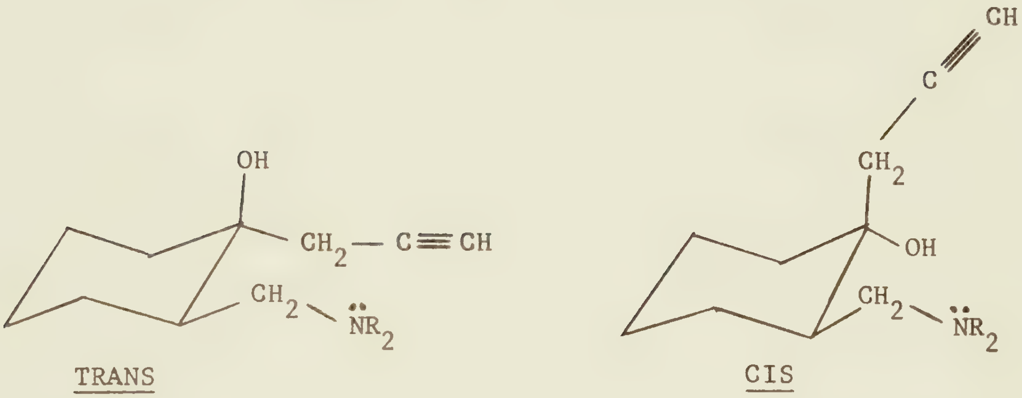
Effectivement, au niveau de chaque produit isolé, leur présence a été confirmée par chromatographie en phase vapeur, par chromatographie sur couche mince ou par leurs spectres de RMN. Leur séparation a été obtenue par chromatographie de partage sur colonne et leur structure déterminée par leurs spectres IR et de RMN et, le cas échéant, par examen comparé de ces spectres et de ceux de molécules voisines.

II - ISOLEMENT DES AMINOALCOOLS 1 à 8 PAR CHROMATOGRAPHIE

Pour la détection et la séparation des deux diastéréoisomères constituant chacun des aminoalcools 1 à 8 obtenus, ont été utilisées avec plus ou moins de succès selon les cas les techniques de chromatographie : en phase vapeur (CPV), sur couche mince (CCM) et liquide solide (sur colonne de silice).



Aminocyclohexanols 1 à 6



Aminocyclohexanols 7 et 8

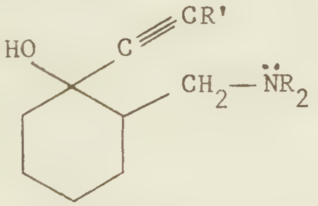
schéma II

1) <u>Chromatographie en phase vapeur</u> (CPV)

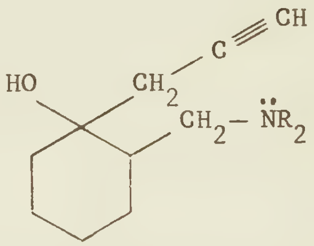
Tous les types de colonne utilisés ont donné des résultats peu différents, et pour la suite c'est une colonne analytique de silicone (10 % de SE-30 sur CH.W.AW - HMDS 80/100, longueur : 1,40 m, épaisseur : 1/8 pouce) qui a été employée.

Le tableau I donne les proportions respectives de chacun des diastéréoisomères, telles qu'on peut les mesurer d'après les courbes d'intégration des chromatogrammes de mélanges réactionnels bruts.

Il s'agit de proportions approximatives, vu le chevauchement partiel des deux pics constituant la plupart des paires de diastéréoisomères (un pic unique même est observé pour 1 et 4 qui sont pourtant des mélanges) et les différences de conductivité thermique des deux diastéréoisomères d'un même couple (ainsi un mélange 50/50 de chacun des deux diastéréoisomères constituant 3 donne un chromatogramme indiquant un rapport 63/37).



	1er stéréoisomère élué %	2ème stéréoisomère élué %
2	55	45
3	70	30
5	40	60
6	45	55



	1er stéréoisomère élué %	2ème stéréoisomère élué %
7	20	80
8	30	70

Tableau I

Proportions des deux diastéréoisomères constituant les aminocyclohexanols (2 , 3 , 5 , 6 , 7 , 8) obtenus par chromatographie en phase gazeuse

La CPV indique donc l'existence de deux diastéréoisomères pour chacun des couples 2 , 3 et 5 à 8 mais ne permet pas leur séparation.

2) Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince de silice (Kieselgel H Nach Stahl Typ 60) utilisée avec des solvants de polarités variées n'a pas conduit à des séparations nettes sur les mêmes couples de diastéréoisomères.

3) Chromatographie sur silice

La chromatographie sur colonne de silice (Kieselgel 60 - 70 - 230 mesh ASTM) a permis d'obtenir, dans les cas favorables, c'est-à-dire avec les aminocyclohexanols : 2 , 3 , 5 et 6 , trois fractions contenant successivement l'un des diastéréoisomères, le mélange des deux et le deuxième diastéréoisomère.

Elle n'a pas permis une évaluation précise des proportions, mais elle a permis l'isolement des diastéréoisomères purs constituant chacun des quatre couples 2 , 3 , 5 et 6 . Par contre, vu l'instabilité des aminoalcools acétyléniques vrais 1 , 4 , 7 et 8 (discutée au chapitre III), il n'a pas été possible d'en séparer les deux constituants. On verra plus loin (chapitres II et III) que la résolution de ces aminoalcools a nécessité des réactions dont la sélectivité a permis d'isoler l'un ou l'autre des diastéréoisomères.

L'ordre d'élution en chromatographie sur colonne s'est avéré le même qu'en CPV ou CCM.

Les diastéréoisomères constituant les aminocyclohexanols 1 à 8 correspondent aux deux configurations cis et trans indiquées schéma II.

L'isomère trans qui peut prendre la conformation à deux groupes carbonés équatoriaux doit avoir cette conformation figée ; par contre, l'isomère cis, dont les deux groupes carbonés sont nécessairement l'un axial et l'autre équatorial, doit pouvoir adopter les deux conformations inverses.

III - DETERMINATION DES CONFIGURATIONS ET CONFORMATIONS DES AMINOALCOOLS ACETYLENIQUES

L'étude de la configuration et de la conformation de chacun des deux stéréoisomères des aminoalcools acétyléniques 1 à 8 a été effectuée par spectrographies infrarouge et de RMN. Elle a été confirmée par transformation de groupement fonctionnel et examen comparé des spectres.

1) Spectres infrarouges

a) Les spectres IR effectués directement sur des échantillons en film (pour les produits liquides) et en pastille de KBr (pour les produits solides) comportent les bandes de vibrations $C\equiv C$ (sans que soient observées de différences significatives d'un diastéréoisomère à l'autre) vers 2240 cm^{-1} pour 2 et 5, 2220 cm^{-1} pour 3 et 6 et vers 2100 cm^{-1} pour les acétyléniques vrais 1, 4, 7 et 8.

La bande de vibration $\nu_{\equiv C-H}$ se trouve plus ou moins cachée par la large bande ν_{O-H} vers 3250 cm^{-1}.

D'autre part, des différences de fréquence $\Delta\nu_{C-OH}$ de l'ordre de celles signalées à propos des t.butylcyclohexanols selon que l'OH est axial ou équatorial (11), (12) n'ont pas été constatées dans les spectres de nos molécules, vraisemblablement par suite de leur relative complexité.

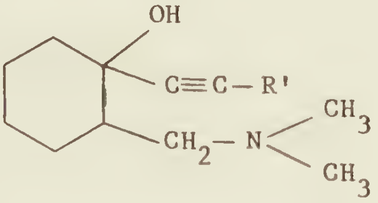
b) Les spectres IR réalisés sur des échantillons en solutions dans CCl_4 révèlent la vibration $\nu_{\equiv C-H}$ vers 3315 cm^{-1}.

Par contre, la large bande ν_{O-H} vers 3250 cm^{-1}, observée pour les produits 1 à 8 dans CCl_4 n'est pas modifiée par dilution. Ainsi, à la concentration 0,001 M, elle est toujours présente à la même position et aucune bande d'OH libre n'apparaît vers 3600 cm^{-1}.

Tous nos diastéréoisomères doivent donc présenter une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupe OH et le doublet de l'azote.

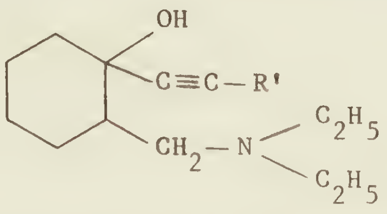
2) Spectres de RMN

Les déplacements chimiques des protons décelables dans les spectres de RMN des aminoalcools 1 à 8, enregistrés dans $CDCl_3$, sont regroupés dans les tableaux II (a, b, c).



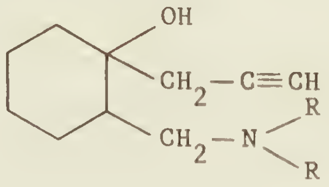
N°	Attribution	Int.	1er isomère élué		2ème isomère élué	
			Signal	δ	Signal	δ
1	$(CH_3)_2N-$	6 H	s	2,23	s	2,25
	$H-C\equiv C-$	1 H	s	2,43	s	2,40
	$H-O-$	1 H	m	7,70	masqué	
	$-CH_2-N<$	2 H	q t	2,03 2,83	d	2,67
2	$(CH_3)_2N-$	6 H	s	2,18	s	2,20
	$CH_3-(CH_2)-$	3 H	t	0,8	t	0,8
	$H-O-$	1 H	m	6,90	m	6,55
	$-CH_2-N<$	2 H	q t	1,91 2,80	d	2,6
3	$(CH_3)_2N-$	6 H	s	2,33	s	2,34
	C_6H_5-	5 H	m	7,25	m	7,25
	$H-O-$	masqué par le massif aromatique				
	$-CH_2-N<$	2 H	q t	2,12 3	d	2,78

tableau IIa



N°	Attribution	Int.	1er isomère élué		2ème isomère élué	
			Signal	δ	Signal	δ
4	$(C_2H_5)_2N-$	6 H	t	1,06	t	1,03
		(7 H)	q	2,74	masqué	
	$H-C\equiv C-$	(7 H)	s	2,48	masqué	
	$H-O-$	1 H	m	≃ 7	masqué	
	$-CH_2-N<$	(7 H)	masqué par les autres $-CH_2-N<$			
5	$(C_2H_5)_2N-$	(9 H)	t	1,02	t	1
		(6 H)	q	2,50	q	2,47
	$CH_3-(CH_2)-$	(9 H)	t	0,85	t	0,85
	$H-O$	1 H	m	7,20	m	6,30
	$-CH_2-N<$	(6 H)	t q	2,90 ≃ 2,13	d	2,85
6	$(C_2H_5)_2N-$	6 H	t	1,06	t	1,03
		(6 H)	q	2,50	q	2,47
	C_6H_5-	5 H	m	7,20	m	7,20
	$H-O-$	1 H	m	7,55	masqué	
	$-CH_2-N<$	(6 H)	m m	≃ 2,20 ≃ 3	d	2,80

tableau IIb



N°	Attribution	Int.	2ème isomère élué	
			Signal	δ
7	$CH_3 \diagdown N -$ / $CH_3 \diagup$	6 H	s	2,30
	$H-C\equiv C-$	1 H	t	1,90
	$-CH_2-C\equiv C-$	2 H	d	2,25
	$H-O-$	1 H	m	6,80
	$-CH_2-N\lt$	2 H	d	2,45
8	$C_2H_5 \diagdown N -$ / $C_2H_5 \diagup$	6 H (8 H)	t q	1 2,53
	$H-C\equiv C-$	1 H	t	1,98
	$-CH_2-C\equiv C-$	(8 H)	d	2,40
	$H-O-$	1 H	m	6,75
	$-CH_2-N\lt$	(8 H)	masqué par les autres $-CH_2-N\lt$	

tableau IIc

Ils ont pu être decelés grâce à un examen détaillé, différent pour chaque couple de stéréoisomères :

a) Dans le cas des aminoalcools acétyléniques vrais 1 et 4 dont nous ne disposions que d'un diastéréoisomère pur, de stéréochimie probable parce que isolé par réaction préférentielle, et du mélange des deux, les signaux ont été attribués par différence.

b) Les aminoalcools propargyliques 7 et 8 sont des mélanges où domine très largement l'un des diastéréoisomères ; les spectres de RMN semblent ceux d'un composé unique et ils ont été attribués au stéréoisomère dominant : celui d'élution la plus lente (voir tableau I).

c) Dans les autres cas, les spectres décrits ont été enregistrés sur des stéréoisomères isolés. Dans chaque spectre, le proton d'OH a été repéré par sa disparition par addition de quelques gouttes d'eau lourde à l'échantillon. Dans $CDCl_3$, il n'apparaît pas dans la région habituelle, mais toujours dans le domaine des champs faibles $\delta \simeq$ 6,5 à 7,5 ppm et sa position est peu sensible à la concentration. Dans le $DMSOd_6$ ce proton revient dans la région 3,30 - 3,40 ppm. Ces données sont encore en faveur d'une forte liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupe OH et le doublet de l'azote (13). Les déplacements chimiques plus faibles observés dans le DMSO s'expliquent par la polarité du solvant qui affaiblit la liaison hydrogène.

3) L'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire dans les aminocyclohexanols acétyléniques 1 à 8 est confirmée par l'étude spectroscopique de dérivés tels que les chlorhydrates et les aminoalcools saturés correspondants

a) Chlorhydrates des aminoalcools acétyléniques

Comparé à celui des aminoalcools, le spectre IR des chlorhydrates en pastille KBr présente cette fois une bande OH vers 3400 cm^{-1} et celle-ci est bien plus étroite.

Le signal du proton d'OH en RMN apparaît alors vers 3,30 ppm.

Ces différences spectroscopiques correspondent bien à l'absence de liaison hydrogène intramoléculaire dans ces chlorhydrates, qui devient impossible par suite de la fixation d'un proton sur le doublet de l'azote.

b) Aminocyclohexanols saturés dérivés

Les bases de Mannich de la cyclohexanone dont il a été question au début de ce chapitre ont été hydrogénées en présence de nickel de Raney. Un mélange de deux épimères a été obtenu dont l'un, très majoritaire, est vraisemblablement (14) l'aminoalcool trans donc possédant les groupements hydroxyle et aminométhyle en position équatoriale (voir schéma IIIa).

Avec le bromure de phénylmagnésium (15), les mêmes bases de Mannich ont donné un mélange de deux épimères également où prédomine l'un d'eux, vraisemblablement ici l'aminoalcool trans, donc possèdant le groupement aminométhyle en position équatoriale et le groupement hydroxyle en position axiale (16), (17).

En effet, tandis que la réduction des cyclohexanones α -substituées conduit de façon majoritaire à l'alcool de configuration trans, l'entrée préférentielle équatoriale des organomagnésiens livre un mélange où domine très nettement l'aminoalcool à hydroxyle axial.

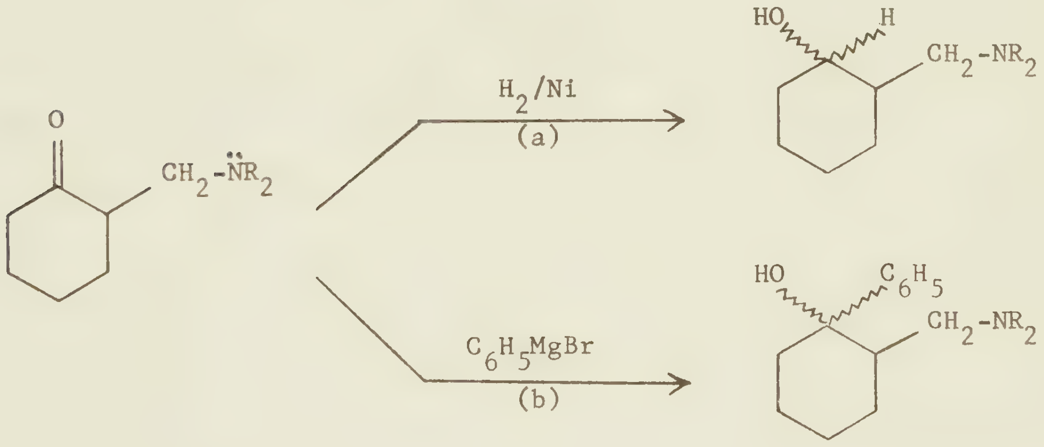


schéma III

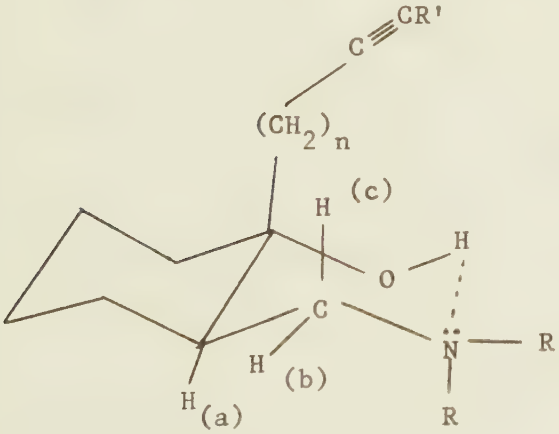
Or, les spectres IR dans CCl_4 de ces deux mélanges d'épimères présentent une large bande ν_{OH} vers 3300 cm^{-1}, la dilution ne démasquant pas de bande ν_{OH} libre vers 3600 cm^{-1}.

De plus, dans leurs spectres de RMN ($CDCl_3$), le proton d'OH apparaît toujours dans le domaine des champs faibles $\delta \simeq$ 6 à 7 ppm.

Ces deux observations confirment l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre OH et N, tant pour les aminoalcools à hydroxyle axial que pour les épimères à hydroxyle équatorial.

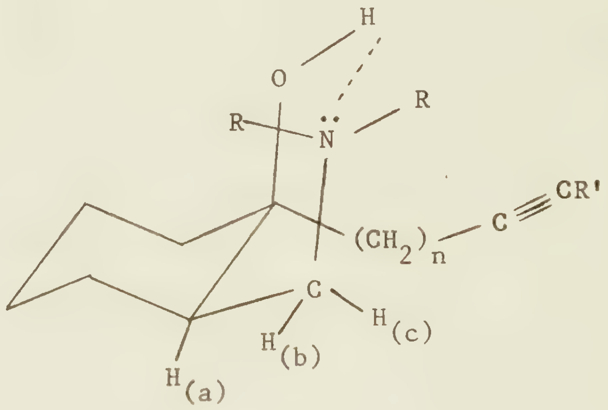
4) Conformation des aminoalcools acétyléniques 1 à 8

On conçoit aisément que, dans le cas d'une molécule flexible, l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire dans une conformation soit susceptible de bloquer plus ou moins cette conformation (voir par exemple (18)). L'énergie d'une telle liaison étant voisine de 5 Kcal/mole, donc de l'ordre de grandeur de celle qui sépare des conformères cyclohexaniques en général, on doit envisager pour chacun des stéréoisomères des aminoalcools acétyléniques 1 à 8, l'existence d'une conformation privilégiée à "pseudocycle de jonction <u>trans</u>" pour les aminoalcools de configuration <u>cis</u> et de "jonction <u>cis</u>" pour les aminoalcools <u>trans</u> (voir schéma IV, stéréoisomères A et B respectivement).



stéréoisomère A

la configuration des deux chaînes carbonées est <u>cis</u> et la jonction des "cycles" est <u>trans</u>. La chaîne acétylénique est axiale.



stéréoisomère B

la configuration des deux chaînes carbonées est <u>trans</u> et la jonction des "cycles" est <u>cis</u>. La chaîne acétylénique est équatoriale.

schéma IV

a) Dans cet aspect conformationnel des aminoalcools **1** à **8**, une première donnée spectrographique importante est celle des signaux de RMN dus au méthylène du groupement dialkylaminométhyle.

Les composés **1**, **2** et **3**, dérivés de la diméthylaminométhyl-cyclohexanone, donnent pour les protons de ce méthylène des chiffres significatifs (il en va différemment pour les dérivés de la diéthylaminométhyl-cyclohexanone dont les spectres sont plus complexes). Ce sont :

— Pour le stéréoisomère d'élution rapide de chacun d'eux,
un triplet avec $J_1 = J_2 = 12$ Hz
un quadruplet avec $J_1 = 12$ Hz et $J_3 = 2,5$ Hz.

Ces valeurs sont compatibles avec la configuration des hydrogènes a, b et c de A (schéma IV). L'un de ceux-ci (c) est effectivement fortement couplé avec le proton géminé (b) ($J_1 = J_{b,c} = 12$ Hz) ainsi qu'avec le proton cyclohexanique voisin (a) ($J_2 = J_{a,c} = 12$ Hz) ; il serait donc responsable du signal triplet.

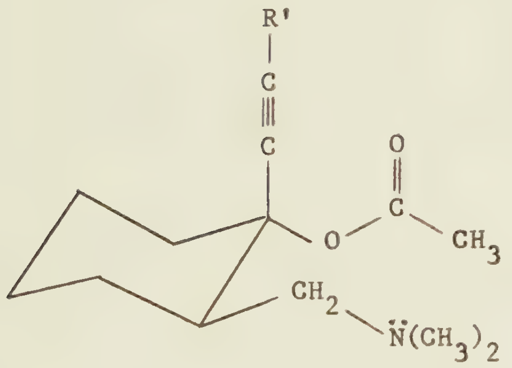
L'autre (b), fortement couplé avec le proton géminé ($J_{b,c} = 12$ Hz), ne l'est alors que faiblement avec le proton cyclohexanique (a) ($J_3 = J_{a,b} = 2,5$ Hz). Il serait responsable du signal quadruplet.

En effet, les valeurs de couplage déterminées expérimentalement entre les protons vicinaux (a) et (c) et (a) et (b) concordent bien avec les valeurs attendues des règles de Karplus (19), un couplage élevé ($\simeq$ 9 à 16 Hz) devant être attendu pour un angle de $\simeq 180°$, et un couplage faible ($\simeq$ 1,8 à 2,5 Hz) pour un angle de $\simeq 60°$. D'ailleurs, avec des structures voisines pour lesquelles un méthylène a la même configuration par rapport à un proton "cyclohexanique" voisin, on retrouve les mêmes valeurs des constantes de couplage que celles signalées ici (20).

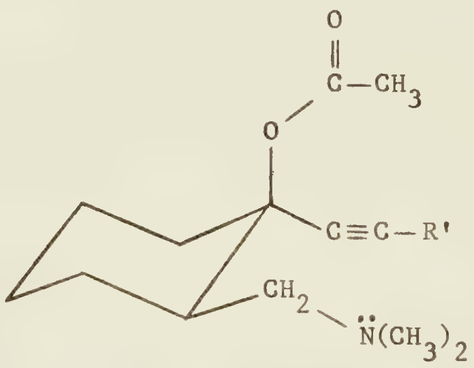
— Pour le stéréoisomère d'élution lente de chacun d'eux, le méthylène correspondant donne un seul doublet pour lequel $J = 5$ Hz qui rend compte d'une situation à peu près équivalente des protons (b) et (c) par rapport à (a), donc de la géométrie B (schéma IV). L'absence de couplage, inattendue, entre les protons (b) et (c) doit être signalée.

b) Une autre donnée intéressante relative à la conformation des deux stéréoisomères des aminoalcools **1**, **2** et **3** est celle acquise par l'examen spectrographique de dérivés simples de ceux-ci, par exemple les esters.

L'estérification par l'acide acétique des aminoalcools acétyléniques 1 , 2 et 3 fait naturellement disparaître dans leur spectre IR la bande ν_{OH} à 3250 cm^{-1} et, dans leur spectre de RMN, le signal du proton d'OH. Mais il est surtout intéressant d'observer, dans les spectres de RMN des esters acétiques obtenus, le signal, vers 2,40 ppm, des protons du groupement diméthylaminométhyle. Celui-ci est un multiplet très différent de celui donné par les protons correspondants des aminoalcools originels. Effectivement, l'absence d'OH, dans ces esters (schéma V), donc la disparition d'une conformation privilégiée par liaison H intramoléculaire, doit permettre à l'azote de la molécule de rechercher une position de moindre interaction ; les signaux de RMN des protons du CH_2 concerné s'en trouvent alors considérablement modifiés, tant pour le stéréoisomère A que pour le stéréoisomère B.



stéréoisomère A



stéréoisomère B

Esters acétiques obtenus à partir des aminoalcools acétyléniques 1 , 2 et 3 , de configuration cis (A) et trans (B).

schéma V

5) Preuve complémentaire des structures des aminoalcools (1 à 9)

Nous avons pensé à confronter le produit obtenu par hydrogénation d'un stéréoisomère acétylénique isolé, par exemple le diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 élué le premier (1 cis) avec l'aminoalcool saturé obtenu par action du bromure d'éthylmagnésium sur la diméthylaminométhylcyclohexanone (voir schéma VI).

Cette dernière réaction, en phase éthérée, a donné un aminoalcool pratiquement unique que nous considérons avec juste raison de structure trans (9 trans) parce que issu très vraisemblablement d'une attaque équatoriale du carbonyle par le magnésien.

En effet, de nombreux auteurs rapportent l'observation d'une attaque équatoriale préférentielle des cyclohexanones avec les magnésiens (17), (21), (22). On peut objecter que le groupement aminométhyle équatorial, voisin du carbonyle, peut gêner cette attaque ; ce cas précis ne semble pas avoir été étudié mais des attaques équatoriales sont avancées à propos de cyclohexanones substituées en 2 par des groupements polaires et relativement encombrants comme $-\ddot{O}-CH_3$ et $-CH_2-COOH-$ (23), (24), un méthoxy équatorial favorisant même l'attaque trans des magnésiens (23).

Cet aminoalcool (9 trans) présente un spectre RMN dans $CDCl_3$ formé :

a) d'un massif vers 1,60 ppm,
b) d'un triplet à 0,90 ppm,
c) d'un massif vers 6,10 ppm dû au proton d'OH,
d) d'un pic singulet à 2,26 ppm dû aux protons du groupe $-N(CH_3)_2$,
e) de deux multiplets bien séparés attribuables au méthylène du groupe $-CH_2N(CH_3)_2$ situés à 2,90 et 2,30 ppm.

Par contre, l'hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney du stéréoisomère stable et isolable obtenu par réaction de l'acétylure de lithium avec la diméthylaminométhylcyclohexanone, à savoir 1 cis, a donné effectivement un aminoalcool saturé différent de 9 trans, soit le stéréoisomère 9 cis.

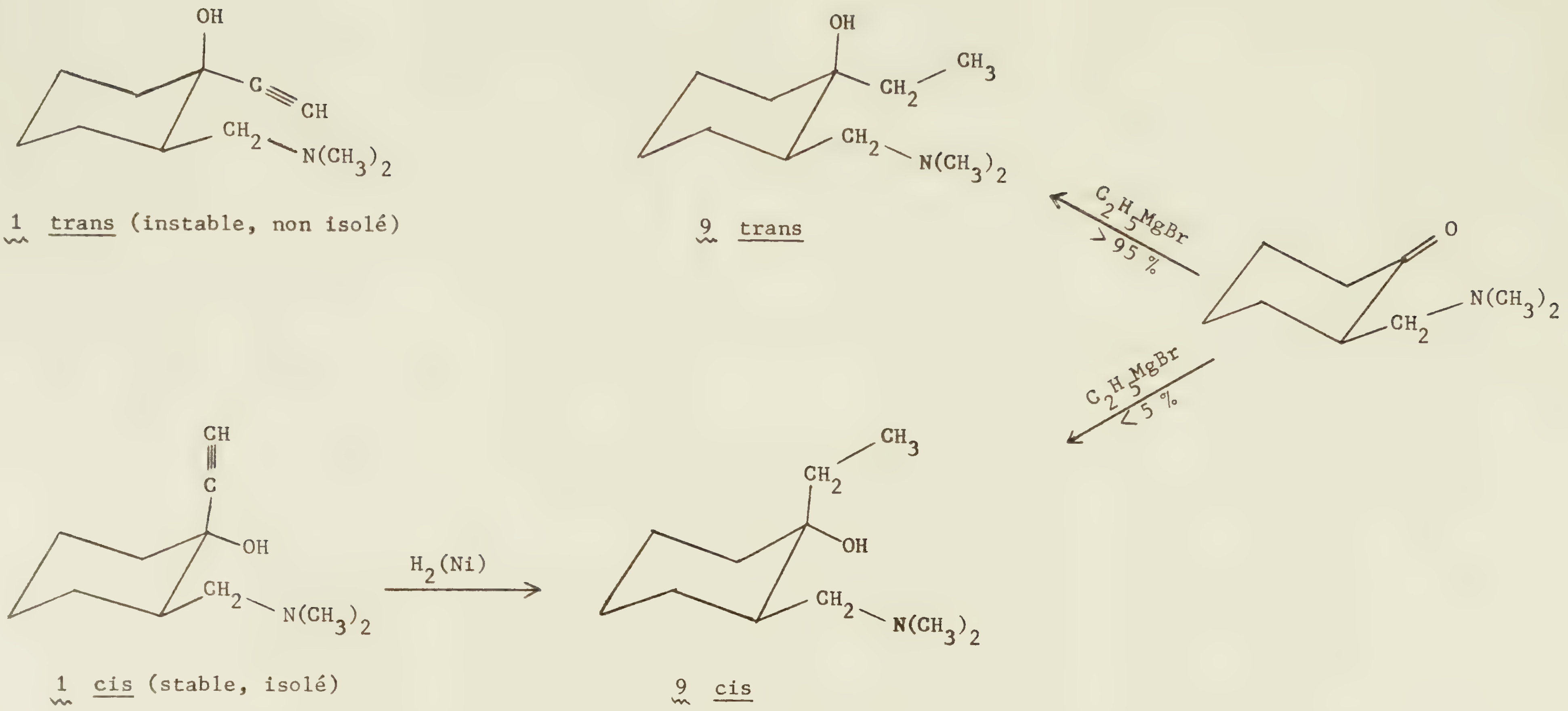

OH
C
CH
CH2
N(CH3)2
1 trans (instable, non isolé)
OH
CH2
CH3
CH2
N(CH3)2
9 trans
C2H5MgBr
> 95 %
O
CH2
N(CH3)2
C2H5MgBr
< 5 %
CH
C
OH
CH2
N(CH3)2
1 cis (stable, isolé)
H2(Ni)
CH3
CH2
OH
CH2
N(CH3)2
9 cis

schéma VI

Ce dernier composé présente un spectre RMN dans $CDCl_3$ formé :

a) d'un massif vers 1,30 ppm,

b) d'un triplet à 0,90 ppm,

c) d'un massif vers 5,60 ppm dû au proton d'OH,

d) d'un singulet à 2,26 ppm dû aux protons du $-N(CH_3)_2$,

e) d'un triplet à 2,60 ppm et d'un quadruplet à 1,90 ppm attribuables au méthylène du groupe $-CH_2N(CH_3)_2$.

Une étude soigneuse de la réaction magnésienne précédente a montré que l'aminoalcool stéréoisomère 9 cis est cependant formé mais en très faible proportion.

Quant à l'hydrogénation catalytique de l'éthynylcyclohexanol 1 trans en 9 trans, elle n'a pu être réalisée en raison de son instabilité qui ne permet pas son isolement. Mais il a été cependant constaté que l'hydrogénation d'un mélange des deux diastéréoisomères 1 cis et 1 trans donne un produit dont le spectre de RMN révèle qu'il est constitué d'un mélange 9 cis + 9 trans.

6) Conclusion

Dans les couples d'aminocyclohexanols acétyléniques
2 diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol-1,
3 diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol-1 et
7 diméthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol-1, les stéréoisomères élués les premiers en chromatographies ont la configuration cis en ce qui concerne les deux chaînes carbonées avec une conformation bloquée par liaison hydrogène intramoléculaire en un pseudocycle de "jonction" trans. Ils présentent la structure A du schéma IV.

Les stéréoisomères élués les deuxièmes en chromatographies ont la configuration trans en ce qui concerne les deux chaînes carbonées avec une conformation également bloquée par liaison hydrogène mais, cette fois, en un pseudocycle de "jonction" cis. Ils possèdent la structure B du schéma V.

Les seuls stéréoisomères qui ont pu être isolés à partir des couples 1 diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 et 4 diéthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 présentent des spectres de RMN analogues aux isomères élués les premiers (A) et les mêmes configurations et conformations leur ont été attribuées.

Sauf au cas, peu probable, d'une inversion dans l'ordre d'élution de chacun des deux stéréoisomères dérivés de la diéthylaminométhyl-2 cyclohexanone, les conclusions précédentes peuvent être étendues aux diéthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol-1 5 , diéthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol-1 6 et diéthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol-1 8 .

PARTIE EXPERIMENTALE

I - GENERALITES

- Les spectres IR (en film, sur fenêtres en chlorure de sodium ou en pastille de KBr) ont été enregistrés, soit avec un spectrophotomètre "Perkin Elmer" 117, soit avec un Unicam SP 1200.

- Les spectres de RMN de tous les composés étudiés ont été dressés avec un spectromètre "Varian" T 60, le TMS étant utilisé comme référence interne et les signaux étant donnés dans l'échelle δ, en ppm.

- Les analyses pondérales élémentaires ont été effectuées soit sur appareil "Hewlett Packard" B 180, soit sur "Perkin Elmer" 240.(*)

- Les analyses par chromatographie de vapeur (CPV) ont été réalisées avec un chromatographe "Girdel" 3000, avec l'hélium comme gaz vecteur et un débit d'environ 20 ml/minute.

- Les points de fusion ont été mesurés sur Banc de Köfler.

II - MATIERES PREMIERES

- La diméthylaminométhyl-2 cyclohexanone et la diéthylaminométhyl-2 cyclohexanone ont été obtenues par aminométhylation de la cyclohexanone (4),(5).

- Le phénylacétylène a été obtenu selon (25) par déshydrohalogénation du dibromostyrène.

- L'hexyne-1 a été préparé au sein de l'ammoniac liquide par action du bromure de butyle sur l'acétylure de sodium (26).

(*) Nous remercions Mademoiselle S. MAIRESSE-LEBRUN qui a effectué les analyses de nos produits.

III - PREPARATION DES AMINOALCOOLS ACETYLENIQUES (Tableau III)

1) Diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 1 et diéthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 4

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un dispositif d'agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'un condenseur à neige carbonique, on prépare une suspension d'amidure de lithium (0,11 mole) par addition de métal divisé (0,77 g) à environ 200 cm^3 d'ammoniac liquide, en présence de nitrate ferrique comme catalyseur.

On fait ensuite barboter bulle à bulle un courant d'acétylène jusqu'à coloration noire ; le barbotage est encore maintenu 30 minutes.

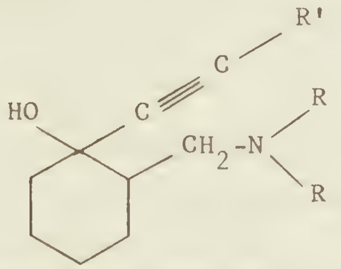
On ajoute ensuite 0,1 mole de diméthylaminométhyl-2 cyclohexanone (15,5 g) (cas 1) ou de diéthylaminométhyl-2 cyclohexanone (18,3 g) (cas 4) diluée dans $\simeq$ 20 cm^3 d'éther anhydre et l'on poursuit l'agitation durant 3 à 4 heures.

On neutralise par 0,1 mole (0,54 g) de chlorure d'ammonium et laisse évaporer l'ammoniac. Le rendement de la réaction se trouvant amélioré lorsque l'on évite tout contact du produit avec l'eau, le résidu est directement extrait à plusieurs reprises par de l'éther. Enfin, ces extraits encore desséchés sur sulfate de sodium sont fractionnés par distillation.

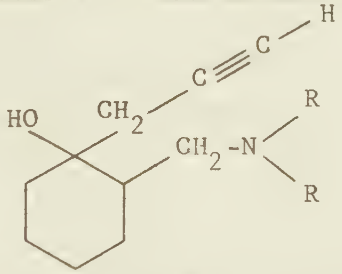
2) Diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol 2
Diéthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol 5
Diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 3
Diéthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 6

On opère comme précédemment en remplaçant le barbotage d'acétylène par l'addition de 0,1 mole d'hexyne (0,82 g) (cas 2 et 5) ou de phénylacétylène (10,2 g) (cas 3 et 6), en solution dans l'éther anhydre.

De plus, après évaporation de l'ammoniac, on ajoute de l'éther saturé d'eau, puis de l'eau et on extrait à l'éther. Les extraits desséchés sur sulfate de sodium sont alors fractionnés par distillation.



	R	R'	Rdt%	Eb°C/mm	ANALYSES						P M	
					calc. %			tr. %			calc.	tr.
					C	H	N	C	H	N		
1	CH_3	H	44	≃88/1,5	72,88	10,56	7,73	72,6	10,4	7,6	181	179
2	CH_3	C_4H_9	42	115/0,6	75,95	11,39	5,90	75,7	11,5	6,0	237	240
3	CH_3	C_6H_5	63	172/1,5	79,33	9,01	5,44	79,3	9,2	5,4	257	259
4	C_2H_5	H	38	≃120/1,5	74,53	11,07	6,69	73,9	11,4	6,8	209	207
5	C_2H_5	C_4H_9	50	146/0,4	76,98	11,70	5,28	76,9	11,9	5,4	265	269
6	C_2H_5	C_6H_5	55	173/0,6	80,00	9,47	4,91	80,2	9,4	5,0	285	286



	R	Rdt%	Eb°C/mm	ANALYSES						P M	
				calc. %			tr. %			calc.	tr.
				C	H	N	C	H	N		
7	CH_3	42	≃111/2	73,80	10,84	7,17	73,7	11,0	7,3	195	199
8	C_2H_5	50	115/1	75,34	11,21	6,28	75,4	11,1	6,1	223	226

tableau III

3) Diméthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol 7
Diéthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol 8

Selon le procédé de GAUDEMAR (7), dans un ballon à trois tubulures muni d'un dispositif d'agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à serpentin, on introduit 2,64 g (0,11 at.g.) de magnésium que l'on recouvre par une quantité minimum d'éther anhydre en atmosphère d'azote.

Après avoir ajouté une pincée de chlorure mercurique, on additionne très lentement 14,3 g (0,12 mole) de bromure de propargyle dilué dans quatre fois son volume d'éther en maintenant la température au-dessous de 20°.

Après disparition du magnésium, le milieu est refroidi à 0°. Cette température est maintenue durant toute l'addition de la dialkylaminocétone (0,1 mole) dissoute dans son volume d'éther anhydre. On laisse ensuite le milieu revenir à température ordinaire, puis, après 1 h 30 d'agitation on porte au reflux de l'éther pendant 10 minutes.

On hydrolyse alors, à 0°, en ajoutant aussi peu d'eau que possible; le mélange est extrait à l'éther, puis les extraits desséchés sur sulfate de sodium anhydre sont fractionnés par distillation.

IV - ISOLEMENT DES DIASTEREOISOMERES PURS

Il s'effectue par chromatographie de partage liquide-solide sur colonne de silice.

1) Technique

La colonne est préparée par mise en suspension de 200 grammes de silice dans un solvant variable en fonction du mélange d'aminoalcool à séparer ; on laisse sédimenter une nuit avant l'utilisation.

5 grammes d'aminoalcool acétylénique (mélange de diastéréoisomères) obtenus comme il est précédemment décrit sont solubilisés dans environ 20 cm^3 d'acétate d'éthyle ; on ajoute alors environ 10 grammes de silice et le mélange est évaporé jusqu'à l'obtention d'une poudre homogène.

On dépose cette poudre au sommet de la colonne en évitant la formation de bulles, puis on fait passer le solvant choisi (le même que précédemment).

L'élution commence aussitôt et le débit du solvant est réglé à $\simeq$ 50 cm^3/h.

Les premières fractions recueillies ne contiennent que des impuretés puis l'isomère d'élution la plus rapide se retrouve dans une série de fractions après lesquelles on obtient un mélange des deux isomères.

Enfin, l'isomère d'élution la plus lente apparaît sous forme pure.

2) Matériel

Colonne de verre	:	hauteur	700 mm
		diamètre intérieur colonne	32 mm
		diamètre intérieur robinet	3 mm
Gel de silice	:	Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM).	

3) Solvants

Produit 2	:	Acétate d'éthyle 50 - benzène 50
Produit 3	:	Acétate d'éthyle
Produits 5 et 6	:	Acétate d'éthyle 40 - benzène 60.

Description des produits, voir tableaux IIa, b, c.

V - PREPARATION DU DIMETHYLAMINOMETHYL-2 CYCLOHEXANOL (4), (14)

La réduction de la diméthylaminométhyl-2 cyclohexanone a été conduite à température et pression ordinaires par l'hydrogène en présence de nickel de Raney, le composé étant dissous dans l'éthanol absolu.

Rdt = théorique

Analyse élémentaire $C_9H_{19}NO$

calc. %	C = 68,79	H = 12,10	N = 8,91
tr. %	C = 68,5	H = 12,0	N = 8,7.

VI - PREPARATION DES DIMETHYL ET DIETHYLAMINOMETHYL-2 PHENYL-1 CYCLOHEXANOLS

Le bromure de phénylmagnésium (0,11 mole) est préparé selon la technique habituelle en phase éthérée et sous atmosphère d'azote puis l'aminocétone (0,1 mole) est ajoutée lentement. 3 heures après cette addition le mélange est hydrolysé par la quantité minimum nécessaire d'eau et extrait à l'éther. Enfin, les extraits éthérés, desséchés sur sulfate de sodium anhydre sont fractionnés par distillation.

- Diméthylaminométhyl-2 phényl-1 cyclohexanol (15)

Rdt = 51 % en produit pur. Eb_{mm} °C = 129-132/5

Analyse élémentaire $C_{15}H_{23}NO$

calc. %	C = 77,25	H = 9,87	N = 6,01
tr. %	C = 77,3	H = 10,0	N = 6,2.

- Diéthylaminométhyl-2 phényl-1 cyclohexanol

Rdt = 61 % en produit pur. Eb_{mm} °C = 137-138/3

Analyse élémentaire $C_{17}H_{27}NO$

calc. %	C = 78,16	H = 10,34	N = 5,36
tr. %	C = 78,3	H = 10,4	N = 5,3.

VI - PREPARATION DES DIMETHYLAMINOMETHYL-2 ETHYL-1 CYCLOHEXANOLS

1) Dérivé de structure cis (Description pages 53 et 70)

Il a été préparé par hydrogénation catalytique sous pression et température ordinaires, en présence de nickel de Raney, de l'isomère **1** de configuration cis (A) (diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol) isolé après réaction préférentielle (voir chapitreIII).

2) Dérivé de structure trans

On prépare 0,2 mole de bromure d'éthylmagnésium selon la technique classique en milieu éthéré et sous atmosphère d'azote. 0,1 mole de diméthylaminométhyl-2 cyclohexanone diluée dans son volume d'éther est alors ajoutée.

Après 3 heures d'agitation le mélange est traité comme précédemment (p. 29, paragraphe VI).

Rdt = 46 % en produit pur. Eb_{mm}°C = 86/0,3.

Analyse élémentaire $C_{11}H_{23}NO$

calc. %	C = 71,35	H = 12,43	N = 7,57
tr. %	C = 71,1	H = 12,4	N = 7,4.

CHAPITRE II

REACTIVITE DES DIALKYLAMINOMETHYL-2 ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS

Le présent chapitre est consacré à l'étude de la réactivité de chacun des trois groupements fonctionnels pris séparément et, le cas échéant, une comparaison sera faite entre la réactivité des aminocyclohexanols de configuration *cis* et celle des aminocyclohexanols de configuration *trans*.

Trois rubriques vont ainsi être développées, à savoir :

la réactivité de l'hydroxyle
la réactivité de l'azote
la réactivité de la triple liaison.

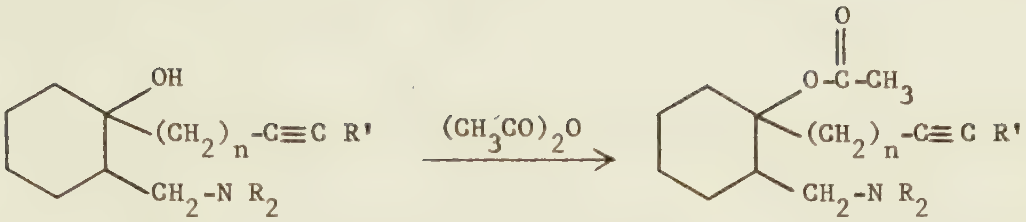
I - REACTIVITE DE L'HYDROXYLE

Trois réactions ont été étudiées :

l'estérification
l'éthérification
l'élimination de l'hydroxyle.

1) Estérification des aminocyclohexanols acétyléniques

Les aminoalcools ont été acétylés par simple contact à froid avec l'anhydride acétique (schéma VII)



1 : R = CH_3, R' = H, n = 0 — — — — — — — → **10**

2 : R = CH_3, R' = C_4H_9, n = 0 — — — — — — — → **11**

3 : R = CH_3, R' = C_6H_5, n = 0 — — — — — — — → **12**

7 : R = CH_3, R' = H, n = 1 — — — — — — — → **13**

8 : R = C_2H_5, R' = H, n = 1 — — — — — — — → **14**

schéma VII

L'estérification a été appliquée à des diastéréoisomères de configuration <u>cis</u> et à des diastéréoisomères de configuration <u>trans</u> préalablement isolés (voir chapitre I) sans qu'aucune différence de réactivité ait été observée.

Les rendements de ces réactions et les caractères analytiques des esters préparés sont regroupés dans le tableau VIII de la partie expérimentale.

La structure des esters obtenus se trouve confirmée par spectrographie infrarouge et de RMN.

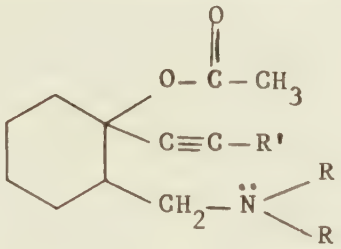
Les spectres infrarouges révèlent surtout la disparition de la vibration de valence O-H vers 3200 cm^{-1} et l'apparition d'une fréquence $\nu_{C=O}$ vers 1740 cm^{-1} ; mais, alors que des travaux déjà anciens (47) portant sur des esters de cyclohexanols font état d'une différence (bande unique ou multiple) entre l'aspect de la bande acétate ν_{C-O} située vers 1240 cm^{-1} en fonction de la position axiale ou équatoriale du groupement ester, il n'a pas été observé ici de telles différences dans les spectres des esters cis et trans.

Les spectres RMN ($CDCl_3$) des esters obtenus à partir de diastéréoisomères isolés (voir tableaux IVa, b) montrent une atténuation des différences affectant le $-CH_2-$ porteur du groupement dialkylamino. En effet, les spectres des alcools 1 , 2 et 3 de configuration cis présentent un ensemble de signaux (triplet et quadruplet) que l'estérification transforme en un multiplet confus (interférence notamment des signaux des méthyles substituant l'azote) ; les spectres des alcools 2 et 3 de configuration trans présentent pour ce $-CH_2-$ un doublet tandis que leurs esters présentent un multiplet.

Ces constatations peuvent s'interpréter par la disparition de la conformation figée par liaison hydrogène du fait de l'estérification du groupe O-H : le substituant aminométhyle prend alors dans les deux cas une position analogue en vue de minimiser les interactions.

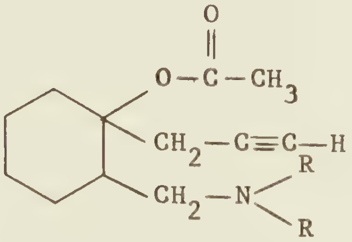
L'acétylation des aminocyclohexanols acétyléniques a, selon les cas, des conséquences différentes sur la stabilité des composés.

Les aminoalcools 1 , 7 et 8 , acétyléniques vrais, qui sont instables sous la forme alcool (en raison de leur cyclisation facile (voir chapitre III) sont stabilisés par estérification : ils se conservent quelques heures sans modification. Les dérivés 3 à triple liaison substituée par un groupement phényle, très stables à l'état d'alcools voient au contraire leur stabilité diminuer par estérification. Leur altération est imputable à une réaction de cyclisation par attaque de l'azote sur la triple liaison



N°	Attribution	Int.	Isomère cis		Isomère trans	
			Signal	δ	Signal	δ
10 R = CH_3 R' = H	$(CH_3)_2\ddot{N}-$	6 H	s	2,23	non isolé	
	$H-C\equiv C-$	1 H	s	2,63		
	$CH_3-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	3 H	s	2,03		
	$CH_2-\ddot{N}<$	2 H	m	2,40		
11 R = CH_3 R'= C_4H_9	$(CH_3)_2\ddot{N}-$	6 H	s	2,23	s	2,23
	$CH_3-[(CH_2)_3]-C\equiv C-$	3 H	t	0,94	t	0,94
	$CH_3-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	3 H	s	2,03	s	2,03
	$-CH_2-\ddot{N}<$	2 H	m	2,40	m	2,50
12 R = CH_3 R'= C_6H_5	$(CH_3)_2\ddot{N}-$	6 H	s	2,27	s	2,29
	$CH_3-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	3 H	s	2,06	s	2,08
	$-CH_2-\ddot{N}<$	2 H	m	2,50	m	2,60

tableau IVa



N°	Attribution	Int.	Isomère trans Signal	Isomère trans δ
	$(CH_3)_2N-$	6 H	s	2,23
	$H-C\equiv C-$	1 H	t	2
13 R = CH_3	$CH_2-C\equiv C-(H)$ $-CH_2-\ddot{N}<$	(4 H)	m	≃ 2,60
	$CH_3-C(=O)-$	3 H	s	2,07
	$(C_2H_5)_2N-$	3 H (8 H)	t m	1,03 2,50
	$H-C\equiv C-$	(4 H)	masqué	≃ 2,03
14 R = C_2H_5	$-CH_2-C\equiv C-(H)$	(8 H)	masqué	
	$-CH_2-\ddot{N}<$	(8 H)	m	2,50
	$CH_3-C(=O)-$	(4 H)	s	2,03

tableau IVb

acétylénique (voir chapitre III). En effet, il a été possible de vérifier que les esters, facilement hydrolysables, sont susceptibles de se cycliser en présence d'eau pour conduire à un composé bicyclique désacétylé (schéma VIII).

schéma VIII

Par ailleurs, lorsque la triple liaison est substituée par un groupement butyle (2 cis et trans) on ne peut isoler de produit de cyclisation et dans ce cas, les esters sont aussi stables que les alcools libres.

La diminution de stabilité des esters possédant un groupement phényle sur la triple liaison, par rapport aux alcools correspondants, pourrait s'expliquer par l'absence de liaison hydrogène intramoléculaire, stabilisante pour la molécule puisqu'elle engage l'azote hors du champ de la triple liaison.

2) Ethérification des aminocyclohexanols acétyléniques

Afin d'étudier l'influence d'un blocage plus solide de la fonction alcool sur l'interaction azote - triple liaison, des tentatives d'éthérification des aminoalcools acétyléniques ont été faites.

Dans une première série d'essais, le bromure de benzyle a été opposé aux aminocyclohexanols acétyléniques 2, 3, 5, 6, 7 et 8 (mélanges de diastéréoisomères) préalablement métallés par action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide.

Chaque fois les aminoalcools ont été récupérés inchangés mais, le plus souvent, ils étaient accompagnés de stilbène formé aux dépens du bromure de benzyle (48).

Les mêmes aminocyclohexanols acétyléniques, métallés dans l'ammoniac liquide par l'amidure de sodium ont alors été mis en réaction avec le bromure de butyle. Cette fois la chromatographie en phase vapeur et les spectres de RMN réalisés sur les mélanges réactionnels bruts ont permis de constater la formation de très faibles quantités d'éther-oxydes à partir des aminoalcools 2 , 3 et 5 , mais la distillation n'a pas permis leur isolement.

Il est connu (49) que les alcools tertiaires s'éthérifient mal, toutefois le fait que dans les mêmes conditions opératoires on ait pu éthérifier l'éthynylcyclohexanol et non ses dérivés aminométhylés incite à imputer l'échec au substituant aminométhyle.

3) Elimination de la fonction alcool des aminocyclohexanols acétyléniques

Elle a été étudiée selon deux modalités : déshydratation des aminocyclohexanols acétyléniques eux-mêmes et élimination par pyrolyse à partir de leurs esters.

Le but était d'obtenir, par des réactions de stéréochimie bien connue, des produits dont la structure permettrait d'établir celle des composés de départ.

a) Déshydratation directe

La bibliographie ne semble pas comporter d'application des méthodes de déshydratation aux aminoalcools acétyléniques.

En revanche, des alcools acétyléniques ont été soumis à la déshydratation ; l'éthynylcyclohexanol par exemple donne l'éthynylcyclohexène par chauffage en présence d'anhydride oxalique ou de sulfate de cuivre anhydre (50).

Par ailleurs, les travaux déjà anciens de B. CAMPBELL et K.N. CAMPBELL (51) ont établi que la déshydratation des aminoalcools tertiaires saturés est d'autant plus malaisée que les deux groupements fonctionnels sont plus proches l'un de l'autre.

Ainsi, le chauffage en présence d'iode permet la déshydratation du méthyl-2 hydroxy-2 diméthylamino-6 hexane et non celle du méthyl-2 hydroxy-2 diméthylamino-4 butane.

Après avoir essayé sans succès les procédés décrits précédemment, on a utilisé l'action de l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine au reflux selon (52). Il doit se former dans un premier temps le dérivé chloré, avec inversion de configuration (53) puis celui-ci subit la déchlorhydratation en ényne.

Il semblait alors possible de tirer des indications en comparant la facilité de cette élimination d'un isomère à l'autre et en déterminant la structure des produits.

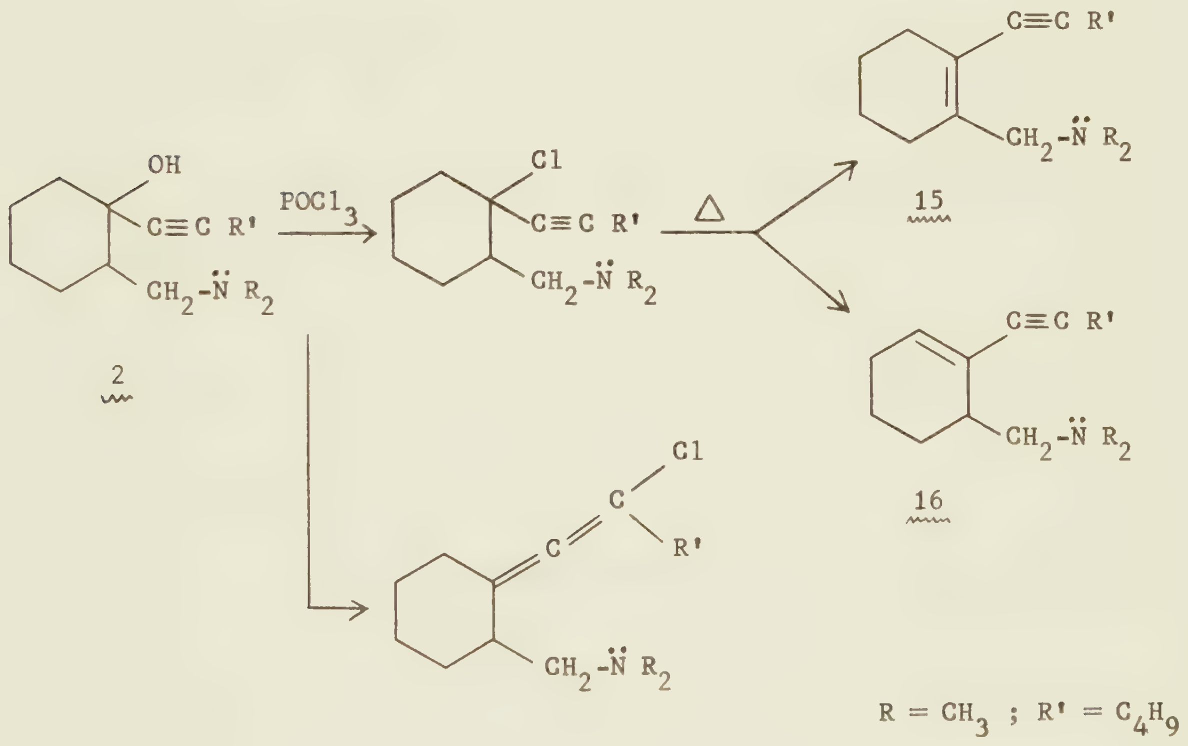
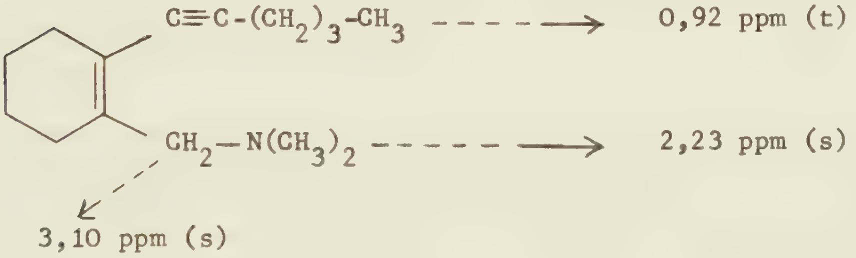


schéma IX

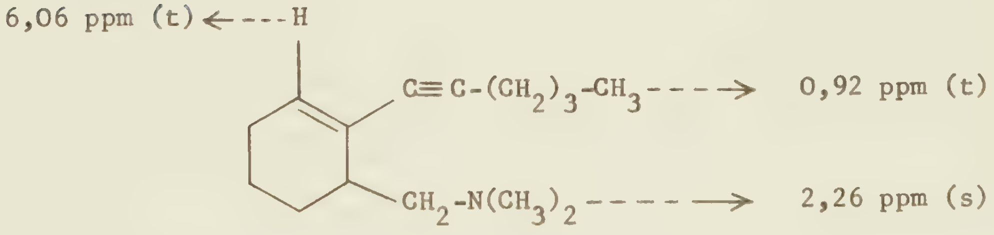
Cette réaction a été appliquée aux stéréoisomères <u>cis</u> et <u>trans</u> du diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol préalablement isolés (voir chapitre I), mais on a toujours obtenu un mélange des deux énynes (voir schéma IX) dont les rapports variaient en fonction de la structure de l'aminocyclohexanol acétylénique de départ sans que ces variations soient significatives.

Ainsi le diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol-1 de configuration cis donne naissance à un mélange de ≃ 60 % de l'ényne 15 formée conformément à la règle de Zaitsev et d' ≃ 40 % de l'ényne 16. En effet, le spectre RMN du produit déshydraté présente à 3,10 ppm un singulet attribuable au méthylène non couplé du groupement dialkylaminométhyle de 15 et à 6,06 ppm un triplet net attribuable au proton oléfinique de l'ényne 16.

Le diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol-1 de configuration trans en revanche donne naissance aux deux énynes dans le rapport ≃ 80/20 d'après le spectre RMN. Ce spectre comporte le singulet à 3,10 ppm imputable à l'ényne 15 et, par ailleurs, le signal à peine perceptible vers 6 ppm imputable au proton oléfinique de l'ényne 16.



15



16

Notons que l'examen des spectres IR des mélanges réactionnels bruts obtenus montre la présence d'une bande faible vers 1950 cm^{-1} vraisemblablement due à un groupe allène ; EVANS, LANDOR et SMITH avaient ainsi observé, dans un cas analogue, la formation d'un chloro-allène (54). Cet allène est éliminé lors de la distillation du mélange des énynes.

b) Pyrolyse des esters acétiques

Les deux formes, cis et trans, de l'acétate du diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol-1 13 séparées et décrites précédemment (voir p. 33) ont été soumises à la pyrolyse selon un protocole inspiré des travaux de CHUGAEV (55), c'est-à-dire dans les conditions d'une cis élimination.

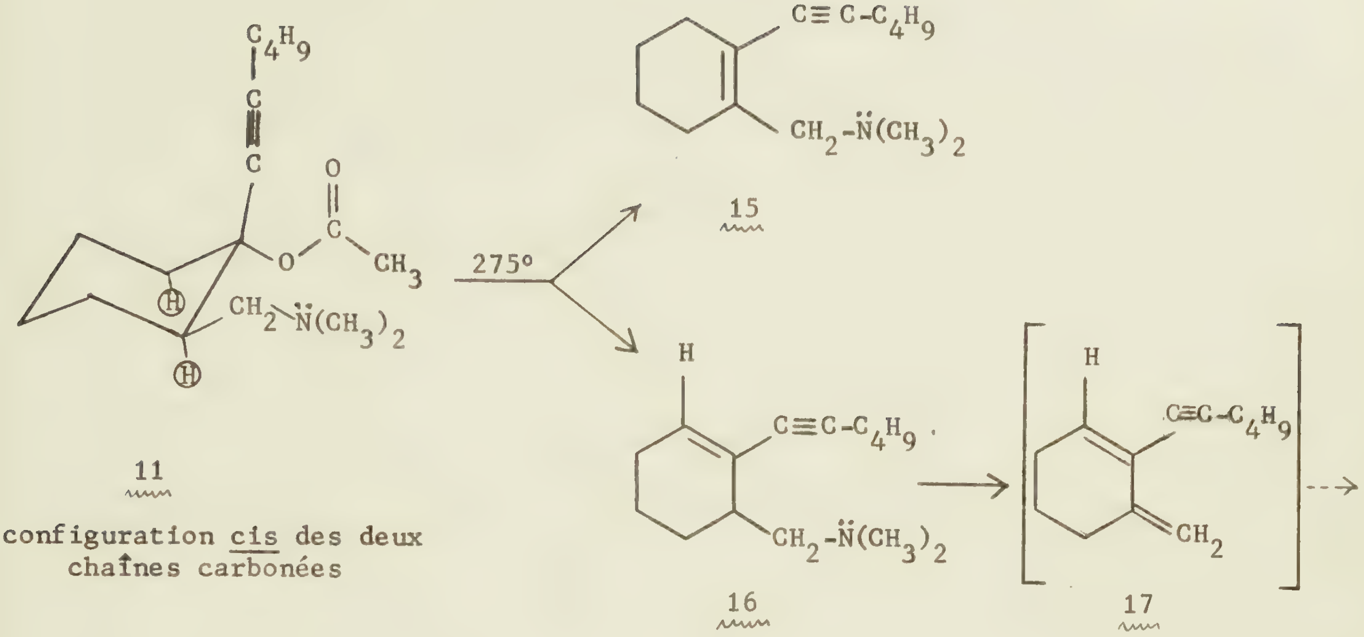
Des essais de chauffage en phase condensée à des températures et pendant des temps variés dans des tubes de verre pyrex ont conduit à des pyrolysats mal définis.

Le chauffage en phase vapeur a donc été utilisé. On chauffe pendant une heure 250 µl des acétates précédents dans une enceinte de grand volume (650 cm^3) thermostatée à 275° et préalablement mise sous vide (10^{-2} mm de mercure environ). Les parois de cette enceinte doivent auparavant avoir été soigneusement lavées au mélange sulfochromique puis rincées à l'eau distillée (56).

α) Pyrolyse de l'acétate du diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol-1 de configuration cis

La cis-élimination doit donner, a priori, les deux aminoénynes 15 et 16 (voir schéma X) décrites précédemment.

En réalité, on a obtenu un mélange de trois produits. La CPV, par exemple, a donné trois pics dont deux correspondent aux énynes 15 et 16 et le troisième a un composé vraisemblablement issu de la désamination de l'aminoényne 16 . Le spectre RMN du mélange comporte en effet un signal à 4,80 ppm attribuable aux protons du groupe $=CH_2$ et un triplet à 5,80 ppm imputable à un proton cyclohexénique.



configuration cis des deux chaînes carbonées

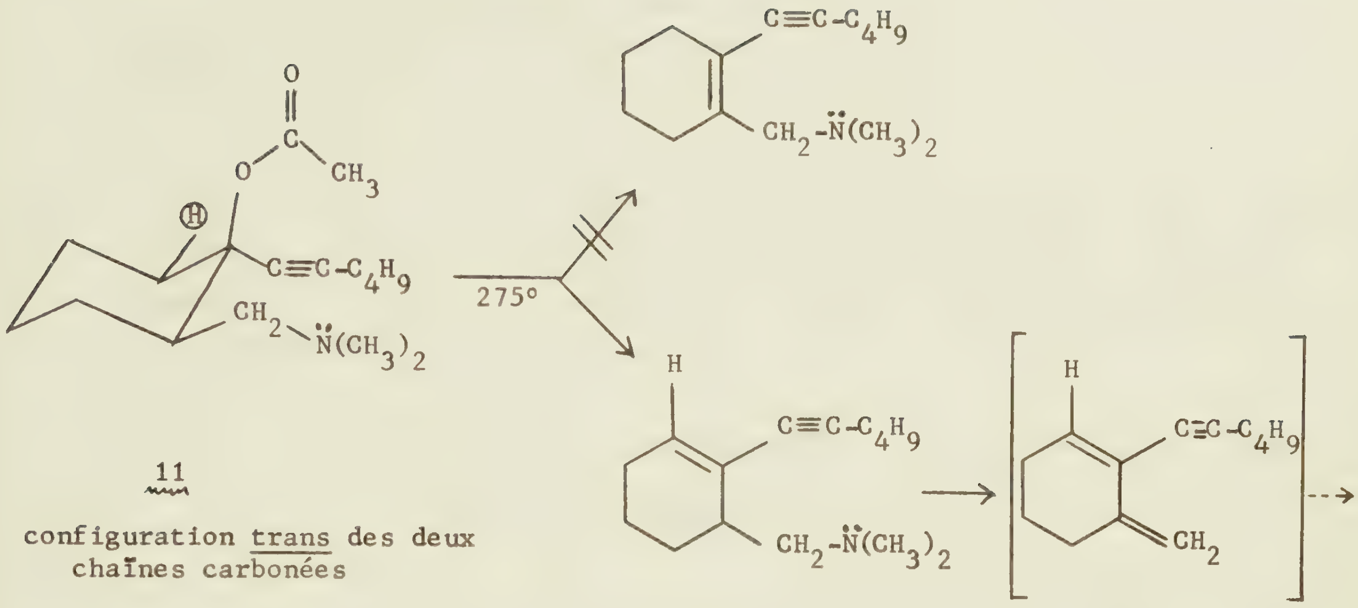
schéma X

β) Pyrolyse de l'acétate du diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol-1 de configuration trans

Réalisée de la même façon que précédemment, la pyrolyse a donné cette fois un mélange de deux produits. La CPV par exemple montre deux pics qui correspondent à l'ényne 16 et à l'éthylénique déjà obtenu lors de la pyrolyse de l'acétate de configuration cis.

Le spectre RMN du mélange, comparé à celui obtenu au cas précédent, ne comporte plus les singulets à 3,10 ppm et 2,23 ppm attribués au cyclohexène 15 . En revanche, les signaux à 4,80 ppm et 5,80 ppm dus à la présence du produit désaminé issu de 17 sont plus importants.

Il apparaît clairement que la formation de 15 à partir de 11 trans est impossible ; seul l'hydrogène signalé au schéma XI, en position cis par rapport au groupe acétoxy, peut conduire à l'oléfine. Seule est donc formée l'aminoényne 16 qui doit se trouver alors partiellement convertie en diényne 17 .



11
configuration trans des deux chaînes carbonées

16

17

schéma XI

Bref, les réactions d'élimination de l'hydroxyle des aminocyclohexanols acétyléniques tels que 11 cis et 11 trans, par pyrolyse en phase vapeur de leurs acétates, apportent une confirmation aux configurations proposées au chapitre I.

II - REACTIVITE DE L'AZOTE

1) Détermination des pK_B des aminocyclohexanols acétyléniques

La détermination des pK_B était utile pour tenter de relier différentes propriétés chimiques des aminocyclohexanols acétyléniques comme la cyclisation (voir chapitre III) à leur basicité. Il n'a pas été possible d'effectuer cette mesure en solvant aqueux étant donné l'évolution des aminoalcools acétyléniques dans ce milieu. Une mesure colorimétrique portant sur les sels formés avec le dinitro-2,4 phénol en milieu chloroformique selon (57), (58), a été utilisée.

Les valeurs de pK_B obtenues dans ces conditions ne sont pas directement transposables à d'autres milieux, mais, selon les auteurs, les hiérarchies qu'elles indiquent doivent se retrouver dans des solvants de même type (solvants dissociants ou non dissociants).

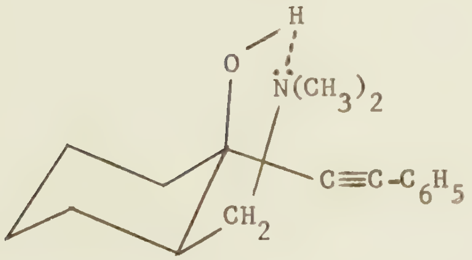
Si l'on considère la réaction d'une base (aminocyclohexanol acétylénique) B avec un acide (dinitro-2,4 phénol) HA en solvant peu dissociant comme le chloroforme, les deux ions $A^{\ominus}$ et $BH^{\oplus}$ restent associés en une paire d'ions et l'on peut écrire :

$$B + HA \rightleftharpoons BHA$$

$$\text{et} \quad K_B = \frac{(B)\ (HA)}{(BHA)}$$

La valeur de $pK_B = -\log K_B$ caractérise le pouvoir de la base à réagir avec l'acide et diffère selon la nature de la base. On constitue ainsi une échelle de ces valeurs de pK_B, caractéristique de l'acide utilisé. Plus la base est forte, plus la valeur de pK_B est grande.

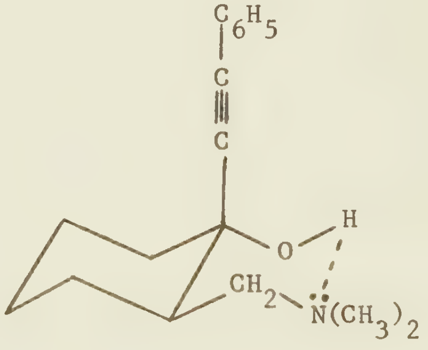
Des mesures colorimétriques (voir partie expérimentale) ont ainsi permis de déterminer pour le diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol (3) les valeurs de pK_B suivantes :



3

configuration trans des deux chaînes carbonées

$pK_B = 2,4$



3

configuration cis des deux chaînes carbonées

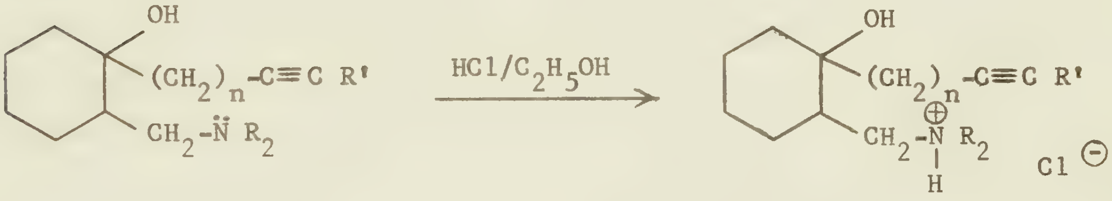
$pK_B = 1,7$

schéma XII

Les chiffres témoignent d'une très faible basicité puisque la triéthylamine présente dans les mêmes conditions un pK_B de 4,2. Cette faible basicité s'accorde pleinement avec l'existence d'une forte liaison hydrogène intramoléculaire.

2) Salification des aminocyclohexanols acétyléniques

En vue, notamment, d'obtenir des formes solubles destinées aux essais pharmacologiques, des chlorhydrates de certains des aminocyclohexanols isolés à l'état de stéréoisomères cis ou trans purs (voir chapitre I) ont été préparés par action de l'alcool chlorhydrique (schéma XIII)



1 : R = CH_3, R' = H, n = 0 ——→ 18

3 : R = CH_3, R' = C_6H_5, n = 0 ——→ 19

7 : R = CH_3, R' = H, n = 1 ——→ 20

8 : R = C_2H_5, R' = H, n = 1 ——→ 21

schéma XIII

Ce sont des composés cristallisés, souvent hygroscopiques et de purification délicate, dont les principales caractéristiques analytiques sont regroupées en partie expérimentale au tableau IX.

Notre étude a porté plus particulièrement sur le diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 3. On a préparé le chlorhydrate du mélange non résolu ainsi que les chlorhydrates de chacun des deux aminoalcools diastéréoisomères préalablement séparés ; or, A.F. CASY, N.J. HARPER et J.R. DIMMOCK (8) avaient préparé le chlorhydrate (F° = 192°) du produit de réaction entre phénylacétylène et diméthylaminométhyl-2 cyclohexanone en lui attribuant a priori la structure trans.

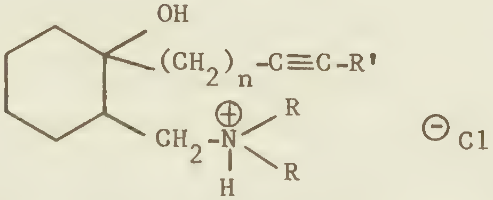
L'aminoalcool 3 isolé par distillation, mais non résolu en ses diastéréoisomères nous a donné un chlorhydrate de même point de fusion (F° = 192°) dont le spectre de RMN comprend un seul signal de méthyle, ce qui est en faveur d'un composé unique. Ce chlorhydrate, par action de la soude a pourtant libéré un mélange de deux aminoalcools acétyléniques : $\simeq$ 90 % d'isomère cis et $\simeq$ 10 % d'isomère trans visibles en CPV.

Il semblait donc y avoir une stéréo préférence. En réalité, il a été facile de vérifier que les diastéréoisomères 3 cis et 3 trans donnent un chlorhydrate avec une égale facilité.

Le diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 3 de configuration cis donne par action de l'alcool chlorhydrique un sel bien cristallisé 19 cis (F° = 199°), tandis que le chlorhydrate obtenu à partir de l'aminoalcool de configuration trans (19 trans) (F° = 154°) est très hygroscopique et sa plus grande solubilité explique qu'il ne se retrouve pas dans le précipité formé par salification du mélange des diastéréoisomères.

Les différences de basicité, vérifiées précédemment, entre diastéréoisomères ne semblent donc pas intervenir de façon appréciable lors des réactions de salification.

Le tableau V regroupe les principales caractéristiques RMN des chlorhydrates obtenus.



N°	Attribution	Int.	Signal	δ
18 cis R = CH_3 R' = H n = 0	$(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}$–	6 H	s	2,92
	H—C≡C—	1 H	s	3,10
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	2 H	m	≃3,30
* 19 cis R = CH_3 R' = C_6H_5 n = 0	$(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}$–	6 H	s	2,85
	C_6H_5—C≡C—	5 H	s	7,40
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}<$	2 H	m	3,25
* 19 trans R = CH_3 R' = C_6H_5 n = 0	$(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}<$	6 H	s	2,80
	C_6H_5—C≡C—	5 H	s	7,40
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}<$	2 H	m	3,30
* 20 trans R = CH_3 R' = H n = 1	$(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}<$	6 H	s	2,76
	H—C≡C—	1 H	t	2,34
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}<$	2 H	m	≃ 3,10
* 21 trans R = C_2H_5 R' = H n = 1	$(C_2H_5)_2\overset{\oplus}{N}<$	6 H (6 H)	t q	1,23 3,23
	H—C≡C—	1 H	t	2,34
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}<$	(6 H)	masqué par les autres $-CH_2-\overset{\oplus}{N}<$	≃ 3,10

spectres réalisés dans D_2O

* spectres réalisés dans le DMSO-d_6

tableau V

3) Quaternarisation des aminocyclohexanols acétyléniques

L'iodure de méthyle en quantité stoechiométrique réagit sur les aminocyclohexanols acétyléniques pour donner des mélanges réactionnels qui sont, après refroidissement, extraits à l'éther pour éliminer les aminoalcools qui n'ont pas réagi ; les résidus solides sont recristallisés dans un solvant approprié et livrent les iodures d'ammonium correspondants.

L'action de l'iodure de méthyle sur les aminocyclohexanols acétyléniques est plus ou moins facile selon la nature des substituants de la triple liaison et de l'azote et selon la configuration cis ou trans du dérivé étudié.

a) Influence des substituants

Les réactions les plus rapides s'observent avec les substituants les moins volumineux (R = H, R' = CH_3) ; ainsi, les aminocyclohexanols 1, 4, 7 et 8 (voir schéma XIV) mélanges de diastéréoisomères réagissent avec l'iodure de méthyle à froid tandis que les aminocyclohexanols 2, 3, 5 et 6 ne réagissent qu'à chaud ou très lentement ($\simeq$ 24 heures) à froid.

b) Influence de la configuration

Elle est perceptible à travers deux séries d'expériences :

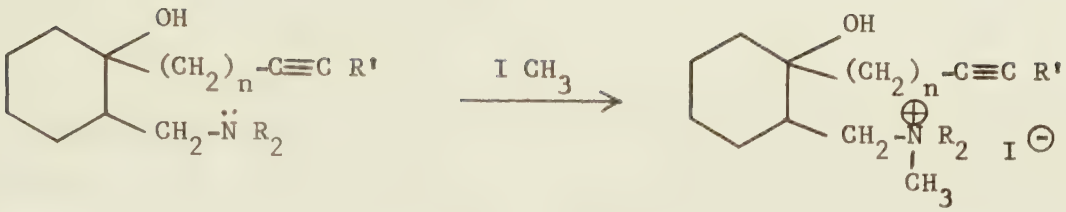
- Iodométhylation de diastéréoisomères purs.

L'iodométhylation des dérivés trans est plus rapide et se fait avec de meilleurs rendements que celle des isomères cis.

- Iodométhylation des mélanges de diastéréoisomères.

Elle a été étudiée en comparant les résultats obtenus avec ceux observés lors de l'iodométhylation des diastéréoisomères séparés (cas des composés 3 et 6) ou du seul diastéréoisomère stable isolé à l'état pur (voir chapitre III) (cas du composé 1 cis).

Le diéthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 4 (mélange de diastéréoisomères), acétylénique vrai, réagit instantanément et avec un léger échauffement ; le traitement immédiat du mélange réactionnel permet d'isoler l'ammonium quaternaire 24 formé aux dépens du diastéréoisomère le plus réactif (trans), on récupère dans l'extrait éthéré l'isomère cis



	R	R'	n		
1	CH_3	H	0	⟶	22
3	CH_3	C_6H_5	0	⟶	23
4	C_2H_5	H	0	⟶	24
6	C_2H_5	C_6H_5	0	⟶	25
7	CH_3	H	1	⟶	26
8	C_2H_5	H	1	⟶	26'

schéma XIV

inchangé. Si la même réaction est effectuée à chaud ou à froid durant 48 heures, l'ammonium quaternaire se forme, cette fois, aux dépens des deux diastéréoisomères : l'ammonium isolé est un mélange des isomères cis et trans.

Il est possible toutefois d'obtenir à l'état pur l'iodométhylate 24 de configuration cis en laissant en contact ≃ 48 heures ou en chauffant le mélange de l'iodure de méthyle et de l'aminocyclohexanol 4 de configuration cis obtenu à partir de l'extrait éthéré (voir ci-dessus).

Le diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 1 (mélange de diastéréoisomères) réagit très facilement : en effet la simple addition d'iodure de méthyle en quantité équimoléculaire provoque un échauffement intense et la recristallisation du produit solide obtenu livre un iodométhylate stéréochimiquement pur 22 dont la configuration cis peut être vérifiée par comparaison de ses spectres IR et de RMN avec ceux de l'iodométhylate obtenu à partir de l'aminocyclohexanol 1 de configuration cis préalablement isolé.

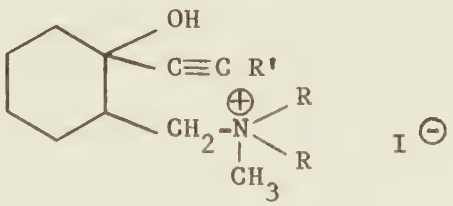
Pour les aminocyclohexanols 3 et 6 (mélanges de diastéréoisomères) d'encombrement plus grand, la réaction doit être conduite à chaud et s'opère aux dépens des deux formes cis et trans.

La purification des ammoniums quaternaires obtenus conduit exclusivement au dérivé cis, l'ammonium de structure trans plus soluble restant dans les eaux mères.

Les aminocyclohexanols 2 et 5 (mélanges de diastéréoisomères) donnent par chauffage avec l'iodure de méthyle un précipité d'ammonium quaternaire que nous n'avons pu recristalliser.

Le lavage à l'éther de ce précipité permet de récupérer exclusivement l'isomère cis de l'aminoalcool de départ, ce qui est en accord avec une réactivité supérieure de l'isomère trans.

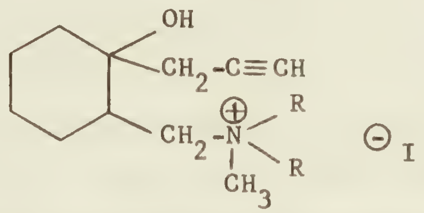
Les propynylcyclohexanols 7 et 8 qui comprennent un pourcentage dominant d'isomère trans ($\geqslant$ 70 %) réagissent à froid pour former, avec un rendement > 50 %, un ammonium quaternaire unique, ce qui correspond nécessairement à la transformation de l'isomère trans.



N°	Attribution	Int.	Isomères cis signal	Isomères cis δ	Isomères trans signal	Isomères trans δ
22 R = CH_3 R' = H	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}$-	9 H	s	3,10	non isolé	
	H-O-		masqué			
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}\equiv$	2 H	m	≃ 3,60		
23 R = CH_3 R' = C_6H_5	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}$-	9 H	s	3,06	s	3,06
	H-O-	1 H	s	5,80	s	5,63
	$C_6H_5-C\equiv C-$	5 H	s	7,26	s	7,40
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}\equiv$	1 H ?	m	≃ 3,60	m	≃ 3,60
24 R = C_2H_5 R' = H	$CH_3-\overset{\oplus}{N}\equiv$	3 H	s	2,95	s	2,95
	H-O-	1 H	s	5,90	s	5,60
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}\equiv$	(6 H)	masqué		masqué	
	$(C_2H_5)_2\overset{\oplus}{N}=$	6 H (6 H)	t q	1,26 3,30	t q	1,26 3,30
25 R = C_2H_5 R' = C_6H_5	$CH_3-\overset{\oplus}{N}\equiv$	3 H	s	2,94	non isolé	
	$(C_2H_5)_2\overset{\oplus}{N}=$	6 H (6 H)	t q	1,23 3,30		
	H-O-	1 H	s	5,90		
	$C_6H_5-C\equiv C-$	5 H	s	7,34		
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}\equiv$	(6 H)	masqué			

spectres réalisés dans le DMSO d_6

tableau VIa



N°	Attribution	Int.	Isomères trans	
			signal	δ
26 R = CH_3	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{N}-$	9 H	s	3,06
	$H-C\equiv C-$	(3 H)	m	≃ 2,40
	$-CH_2-C\equiv C-$	(3 H)	m	≃ 2,49
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}\equiv$	2 H	m	≃ 3,40
26' R = C_2H_5	$CH_3-\overset{\oplus}{N}\equiv$	3 H	s	2,90
	$(C_2H_5)_2\overset{\oplus}{N}-$	6 H	t	1,26
		(6 H)	q	3,27
	$H-C\equiv C-$	(3 H)	t	2,40
	$-CH_2-C\equiv C-$	(3 H)	d	2,52
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}\equiv$	(6 H)	masqué par les $C_2H_5-\overset{\oplus}{N}\equiv$	

spectres réalisés dans D_2O

tableau VIb

L'iodométhylation plus facile des aminocyclohexanols de configuration trans est en accord avec leur basicité, plus grande que celle des isomères cis. Au total, huit iodométhylates ont été obtenus et les principaux signaux RMN de ces composés sont regroupés aux tableaux VIa et VIb.

Ainsi, cette réaction s'est avérée intéressante du point de vue pratique puisqu'elle a permis d'obtenir une série d'ammoniums destinés à l'étude pharmacologique.

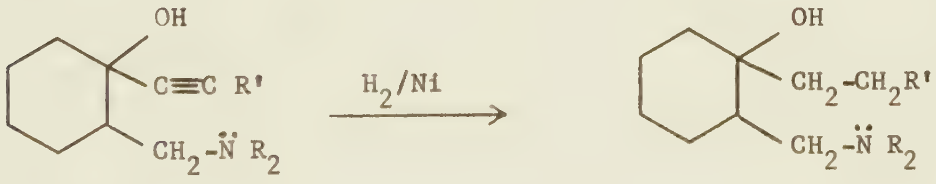
Elle a constitué, en outre, un moyen de séparation des diastéréoisomères. Il a été possible d'isoler le diéthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 4 de configuration trans sous forme de dérivé quaternaire et de récupérer l'aminoalcool 4 cis inattaqué.

Ce cas était particulièrement intéressant puisque le mélange de ces diastéréoisomères, en raison de son instabilité, ne se prêtait pas à la séparation par chromatographie sur colonne.

III - REACTIVITE DE LA TRIPLE LIAISON DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

1) Hydrogénation de la triple liaison des aminocyclohexanols acétyléniques

L'hydrogénation des aminoalcools acétyléniques a été conduite en présence de nickel de Raney, en solution éthanolique à température et pression ordinaires ; elle a donné naissance aux dérivés saturés (schéma XV)

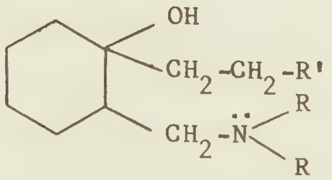


1 : $R = CH_3$, $R' = H$ ⟶ 9

2 : $R = CH_3$, $R' = C_4H_9$ ⟶ 27

3 : $R = CH_3$, $R' = C_6H_5$ ⟶ 28

schéma XV



N°	Attribution	Int	Signal	δ
9 cis $R = CH_3$ $R' = H$	$(CH_3)_2\ddot{N}-$	6 H	s	2,26
	$CH_3-(CH_2)-$	3 H	t	0,90
	H—O	1 H	m	5,60
	$-CH_2-\ddot{N}<$	1 H 1 H	t q	2,60 1,90
27 trans $R = CH_3$ $R' = C_4H_9$	$(CH_3)_2\ddot{N}-$	6 H	s	2,26
	$CH_3-(CH_2)_5-$	3 H	t	0,90
	H—O—	1 H	m	5,70
	$-CH_2-\ddot{N}<$	2 H	m	2,83
28 cis $R = CH_3$ $R' = C_6H_5$	$(CH_3)_2\ddot{N}-$	6 H	s	2,26
	$C_6H_5-(CH_2)_2-$	5 H	s	7,26
	H—O—	1 H	m	6
	$-CH_2-\ddot{N}<$	masqué par $-CH_2-(C_6H_5)$	m m	2,60 ≃ 2

spectres réalisés dans $CDCl_3$

tableau VII

L'hydrogénation de la triple liaison ne fait pas disparaître la liaison hydrogène intramoléculaire; elle entraîne toutefois, surtout dans le cas des aminocyclohexanols acétyléniques de configuration trans des modifications de signaux de RMN (tableau VII) attribuables aux protons du méthylène lié à la fonction dialkylamino, en raison vraisemblablement de la modification de son environnement.

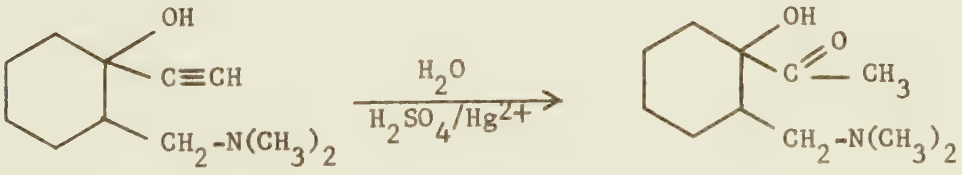
Il est à noter également que l'hydrogénation des diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol (1) et diméthylaminométhyl-2 (propyne-1 yl)-1 cyclohexanol (2), mélanges de diastéréoisomères, qui présentent à l'origine deux signaux de RMN attribuables aux méthyles de l'azote, conduit à un mélange de produits saturés dont le spectre révèle un seul signal de méthyle. Les substituants de l'azote des aminoalcools acétyléniques sont donc différemment influencés par la triple liaison selon la configuration cis ou trans de ces derniers.

2) Hydratation de la triple liaison des aminocyclohexanols acétyléniques

L'hydratation des aminoalcools acétyléniques a été effectuée par le sulfate mercurique en milieu sulfurique, à froid à partir des composés acétyléniques vrais 1 et 7 , à chaud dans le cas des acétyléniques substitués 2 et 3 (59).

a) Hydratation des aminoalcools acétyléniques vrais 1 et 7

Par hydratation, le diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 1 (mélange de diastéréoisomères) donne naissance à une méthylcétone (mélange de diastéréoisomères) (60) selon le schéma XVI



1 29

schéma XVI

L' α-cétol obtenu est distillable sans altération et sa structure est confirmée par son spectre IR :

apparition d'une bande $\nu_{C=O}$ à 1715 cm^{-1}
disparition de la bande $\nu_{C\equiv C}$ à 2100 cm^{-1}

ainsi que par son spectre de RMN ($CDCl_3$) :

apparition d'un singulet à 2,10 ppm attribuable au groupement $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}$

disparition du singulet de l'hydrogène acétylénique.

Le diméthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol-1 7 (mélange de diastéréoisomères) a été également hydraté en β cétol 30 , mais sa distillation a provoqué la formation partielle de la cétone éthylénique de déshydratation 31 (schéma XVII).

On observe en effet dans le spectre IR du distillat la bande $\nu_{C=O}$ à 1715 cm^{-1} mais elle est flanquée d'un épaulement à 1690 cm^{-1} (carbonyle conjugué), et à 1620 cm^{-1} on note la présence de la bande $\nu_{C=C}$ de conjugaison.

En RMN, on observe aussi le signal à 5,55 ppm attribuable au proton éthylénique en α du carbonyle

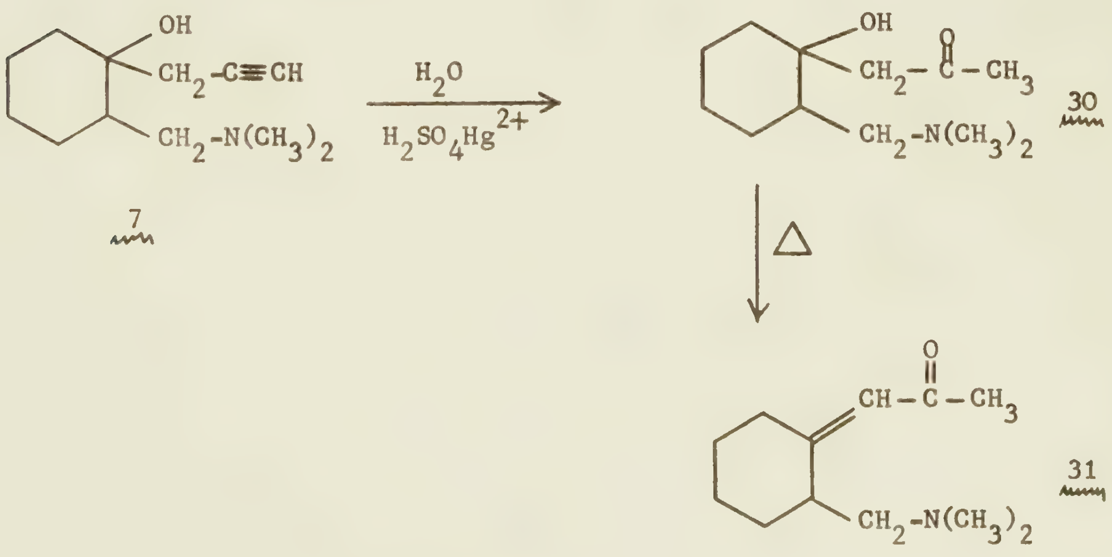


schéma XVII

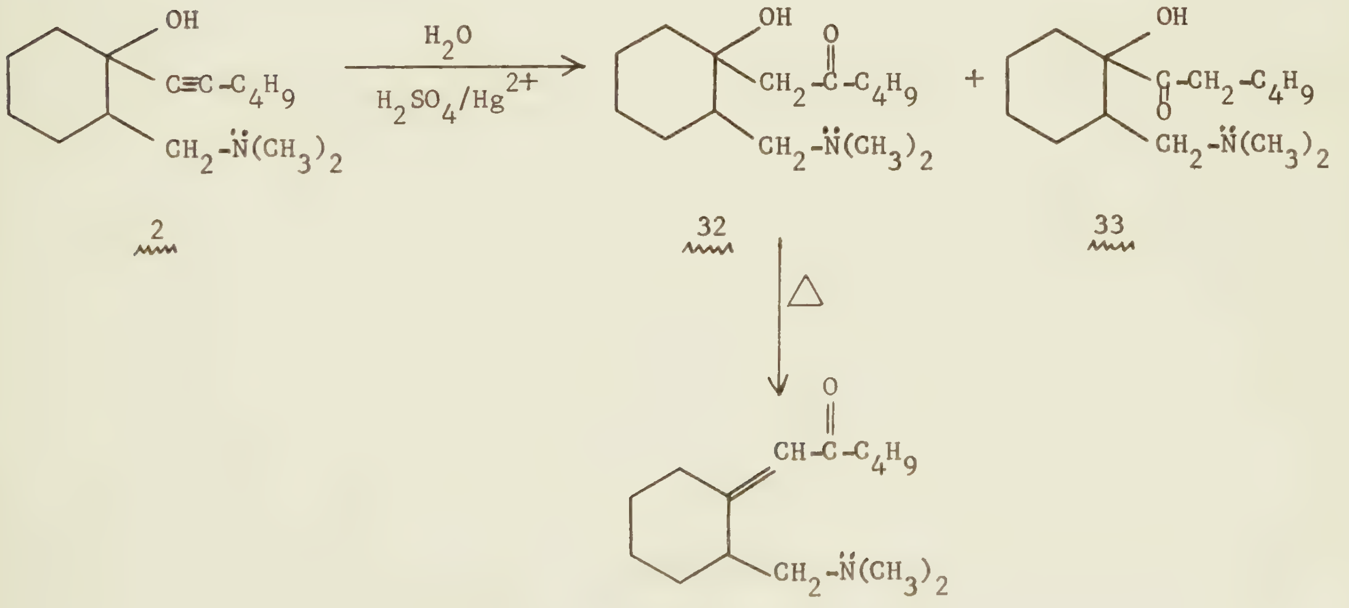
b) Hydratation des diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol (2) et diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol (3)

Pour les diastéréoisomères de configuration cis la réaction a dû être menée à chaud.

Le diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol (2) ayant été séparé en ses deux stéréoisomères cis et trans, l'hydratation a été menée séparément sur chacun d'eux.

On pouvait , dans chaque cas, prévoir l'obtention d'un mélange de deux cétols (α et β cétols) et d'un produit résultant de la déshydratation du β cétol (schéma XVIII) (61). Les deux stéréoisomères ont donné des résultats peu différents : le distillat isolé dans chaque cas présente en IR une bande $\nu_{C=O}$ (non conjuguée) à 1715 cm^{-1} avec un épaulement à 1690 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$ conjugué) et des bandes à 1620 cm^{-1}, 3080 cm^{-1} et 850 cm^{-1}.

De même, le spectre de RMN présente à 5,55 ppm un signal correspondant à un proton oléfinique.



2

32

33

34

schéma XVIII

L'hydratation du diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol (3) a également été réalisée séparément sur chacun des stéréoisomères cis et trans. Dans les deux cas (stéréoisomères cis et trans), par distillation, on a obtenu des mélanges donnant trois pics en CPV.

Le spectre IR de ces mélanges présente une large bande ν_{OH} vers 3400 cm^{-1} et une bande carbonyle complexe à 1665 cm^{-1} et 1690 cm^{-1} avec un épaulement à 1715 cm^{-1}.

Le spectre RMN ($CDCl_3$) présente également des signaux variés dont l'un à 6,65 ppm est attribuable à l'hydrogène éthylénique d'une cétone α-β éthylénique du type 36 (schéma XIX)

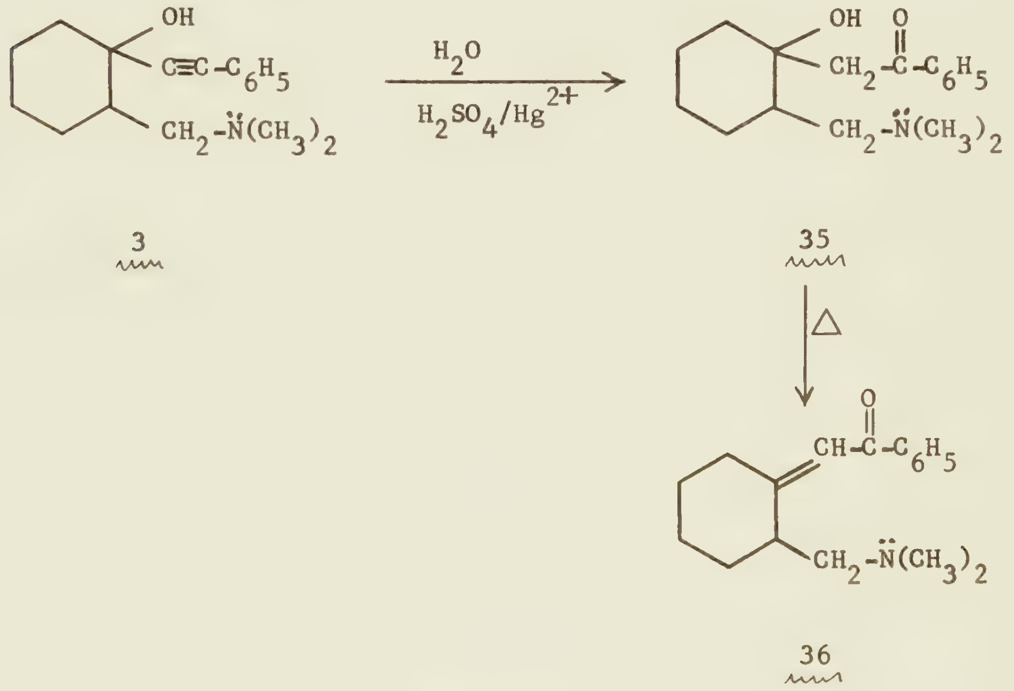


schéma XIX

A partir des mélanges réactionnels obtenus, il a été possible d'isoler le chlorhydrate du [phényl-2 oxo-2 éthylidène]-1 diméthylaminométhyl-2 cyclohexane 36 .

Son spectre IR comporte comme bandes principales $\nu_{C=O}$ 1690 cm^{-1} $\nu_{C=C}$ 1600 cm^{-1}, 1585 cm^{-1}.

Son spectre de RMN (D_2O) présente deux massifs vers 7,6 ppm (3 H) et 8 ppm (2 H) ; un massif à 5,80 ppm (1 H) et un singulet de méthyles à 2,90 ppm (6 H).

En conclusion, la polarisation de la triple liaison par le noyau benzénique est donc suffisante pour que l'hydratation conduise de façon univoque à la cétone conjuguée 35 , mais dans chaque cas le cétol est accompagné d'au moins deux produits dont l'un provient de la simple déshydratation (36) et l'autre ou les autres de réactions complexes de déshydratation et désamination.

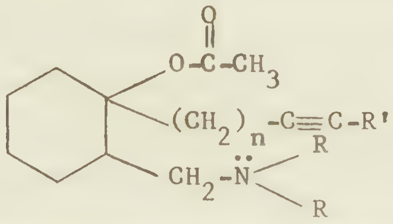
PARTIE EXPERIMENTALE

I - ESTERIFICATION DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

On laisse en contact à froid pendant 24 heures et sous agitation l'aminoalcool acétylénique et l'anhydride acétique dans les proportions respectives de 0,01 mole pour 2 g.

Le mélange réactionnel est ensuite repris par l'eau puis neutralisé par le carbonate de sodium. On extrait le tout plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est éliminé sous vide et le résidu fractionné par distillation.

Les caractéristiques spectrales des produits isolés sont regroupées en partie théorique pages 33 et 34.



N°	Config. des deux chaînes carbonées	n	R	R'	Eb°C/mm	ANALYSES calc. %			ANALYSES tr. %			Rdt %
						C	H	N	C	H	N	
10	cis	0	CH_3	H	90/0,7	69,95	9,41	6,27	69,5	9,8	6,7	36
11	cis	0	CH_3	C_4H_9	*	73,12	10,39	5,02	73,2	10,4	5,0	100
11	trans	0	CH_3	C_4H_9	*	73,12	10,39	5,02	73,0	10,2	4,9	100
12	cis	0	CH_3	C_6H_5	130/1,2	76,25	8,36	4,68	76,1	8,2	4,8	≃ 95
12	trans	0	CH_3	C_6H_5	138/0,6	76,25	8,36	4,68	76,1	8,5	4,5	≃ 95
13	trans	1	CH_3	H	115/3	70,88	9,70	5,90	71,0	9,5	5,8	60
14	trans	1	C_2H_5	H	121/3	72,45	10,19	5,28	73,0	10,9	6,0	44

* obtenus directement à l'état pur après élimination du solvant.

tableau VIII

II - ETHERIFICATION DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

L'éthérification des aminoalcools acétyléniques a été menée dans un réacteur à quatre tubulures équipé d'un dispositif d'agitation mécanique, d'une ampoule à addition, d'un condenseur à neige carbonique relié à un tube de garde garni de chlorure de calcium.

On introduit dans le corps du réacteur $\simeq$ 200 ml d'ammoniac liquide, du nitrate ferrique comme catalyseur puis 2,3 g de sodium (0,1 at.g.) coupé en morceaux.

A la suspension d'amidure ainsi formée, on ajoute progressivement 0,1 mole d'aminoalcool acétylénique préalablement dilué dans $\simeq$ 20 ml d'éther anhydre. Après 30 minutes d'agitation, on ajoute 0,1 mole de dérivé halogéné, bromure de benzyle (17,1 g) ou de butyle (13,7 g) dilué dans un égal volume d'éther anhydre et l'on poursuit l'agitation durant 3 à 4 heures.

On ajoute alors 5,3 g de chlorure d'ammonium (0,1 mole), laisse évaporer l'ammoniac et reprend le résidu par de l'eau. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther, les extraits sont rassemblés et desséchés sur sulfate de sodium. Enfin, après élimination de l'éther sous vide, le résidu est fractionné par distillation.

Ether-oxyde benzylique de l'éthynylcyclohexanol

3,1 g d'éthynyl-1 cyclohexanol-1 sont condensés avec 4,3 g de bromure de benzyle pour donner 1,9 g d'éther-oxyde (Rdt = 35 %)

$Eb_{0,15} = 97°$

Analyse :	calc. %	C = 84,11	H = 8,41
	tr. %	C = 84,3	H = 8,5 .

III - ELIMINATION DE LA FONCTION ALCOOL DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

1) Déshydratation des diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol 2

1,5 cm^3 d'oxychlorure de phosphore dans 1,5 cm^3 de pyridine anhydre sont ajoutés lentement et sous agitation à une solution de 2,7 g de l'aminoalcool acétylénique 2 dans 1,5 cm^3 de pyridine anhydre à une allure telle qu'elle maintient l'ébullition du mélange. Une température de 85° est ensuite maintenue pendant une heure.

Après refroidissement, on verse la solution sur de la glace et extrait à plusieurs reprises avec de l'éther ; les extraits éthérés sont rassemblés et desséchés sur sulfate de sodium.

L'éther est enfin éliminé sous vide, puis le résidu est fractionné par distillation.

a) Déshydratation de l'aminoalcool 2 de configuration cis

2,7 g d'aminoalcool acétylénique 2 de configuration cis soumis au traitement décrit ci-dessus fournissent 1,5 g (Rdt = 60 %) de produit déshydraté. Celui-ci analysé par RMN (voir spectres et description page 39) se révèle constitué de 60 % de diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexène-1 15 et de 40 % de diméthylaminométhyl-1 (hexyne-1 yl)-2 cyclohexène-2 16 . Le mélange est distillé Eb_{12} = 145°.

Analyse :	calc. %	C = 82,19	H = 11,41	N = 6,39
	tr. %	C = 82,0	H = 11,3	N = 6,8.

b) Déshydratation de l'aminoalcool 2 de configuration trans

2,7 g d'aminoalcool acétylénique 2 de configuration trans traités comme précédemment donnent par distillation 1 g (Rdt = 40 %) Eb_{12} = 141° d'un produit de déshydratation. L'analyse par RMN (voir spectres et description page 39) montre qu'il est constitué pour 80 % de diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexène-1 15 et pour 20 % de diméthylaminométhyl-1 (hexyne-1 yl)-2 cyclohexène-2 16 .

Analyse :	calc. %	C = 82,19	H = 11,41	N = 6,39
	tr. %	C = 82,3	H = 11,5	N = 6,5 .

2) Pyrolyse des esters acétiques du diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanol 11

On utilise l'appareillage décrit par F. LEYENDECKER, G. MANDVILLE et J.M. CONIA (56) (*).

L'enceinte utilisée, d'un volume de 650 ml environ, est plongée dans un four porté à la température désirée. Seuls émergent du four le robinet qui permet la communication avec l'extérieur, et le thermomètre accolé au thermocouple, dans la gaine centrale, qui permet de repérer la température à $\pm$ 5°. On fait le vide avec une pompe à palettes (10^{-2} mm Hg) et on introduit alors par le robinet, en évitant toute rentrée d'air, le composé étudié et le chauffage est poursuivi le temps nécessaire. On adapte alors l'appareil à distiller au robinet de l'enceinte; celui-ci est ouvert et le pyrolysat distille, toujours sous pression réduite, dans le ballon récepteur.

a) Pyrolyse de l'ester 11 de configuration cis

On chauffe en phase vapeur à 275° pendant une heure un échantillon d'ester acétique 11 de configuration cis (240 mg), selon la technique décrite ci-dessus. On recueille 125 mg de distillat, qui, analysé par RMN et CPV se révèle constitué à $\simeq$ 47 % par le mélange du diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexène-1 15 et du diméthylaminométhyl-1 (hexyne-1 yl)-2 cyclohexène-2 16 et à $\simeq$ 53 % par un produit vraisemblablement issu de la désamination de 16 et non isolé (voir description et spectres page 40).

b) Pyrolyse de l'ester 11 de configuration trans

On chauffe en phase vapeur à 275° pendant une heure 230 mg d'ester acétique 12 de configuration trans et recueille 136 mg de distillat. L'analyse par RMN et CPV (voir page 41) de celui-ci le révèle constitué par $\simeq$ 30 % de diméthylaminométhyl-1 (hexyne-1 yl)-2 cyclohexène-2 16 et 70 % du produit désaminé décrit précédemment.

(*) Nous remercions M. le Professeur J.M. CONIA qui nous a permis de réaliser ces expériences dans son laboratoire et M. BORTOLUSSI qui nous a conseillée et aidée.

IV - DETERMINATION DES pK_B DES DIMETHYLAMINOMETHYL-2 (PHENYL-2 ETHYNYL)-1 CYCLOHEXANOLS 3

Cette détermination a été effectuée selon la méthode de TREMILLON et coll. (57) (58).

L'indicateur coloré est le dinitro-2,4 phénol. Son spectre d'absorption varie avec la concentration de la base et les mesures ont été effectuées à 420 mμ, maximum d'absorption de la forme salifiée du colorant. De plus, le spectre d'absorption présente à cette longueur d'onde un épaulement où la densité optique D varie faiblement avec λ , ce qui est favorable à la vérification de la loi de Beer-Lambert.

Les mesures ont été effectuées sur des solutions chloroformiques de dinitro-2,4 phénol 5.10^{-5} M avec des concentrations en aminoalcool : 10^{-1} M, $2,5.10^{-2}$ M, 10^{-2} M, 8.10^{-3} M, 5.10^{-3} M, 2.10^{-3} M, 10^{-3} M.

Ces mesures ont permis de représenter les variations de 1/D (D = densité optique) en fonction de $1/C_B$ (C_B = concentration en base) et d'en déduire les valeurs $1/dc_1$ (ordonnée à l'origine de la droite obtenue) et K_B/dc_1 (pente de la droite) d'où l'on retire K_B.

- Cas du diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 3 de configuration cis

Solutions	1/CB	1/D
10^{-1} M	$0,1.10^{2}$	0,79
$2,5.10^{-2}$ M	$0,4.10^{2}$	0,87
10^{-2} M	1.10^{2}	1,54
8.10^{-3} M	$1,25.10^{2}$	2,27
5.10^{-3} M	2.10^{2}	2,94
2.10^{-3} M	5.10^{2}	7,14

$\frac{1}{dc_1} = 0,675$ $\frac{K_B}{dc_1} = 1,3.10^{-2}$ $K_B = 0,192.10^{-1}$

$$pK_B = 1,7$$

- Cas du diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol **3** de configuration trans

Solutions	1/CB	1/D
10^{-1} M	$0,1.10^{2}$	0,92
$2,5.10^{-2}$ M	$0,4.10^{2}$	1,03
10^{-2} M	1.10^{2}	1,25
8.10^{-3} M	$1,25.10^{2}$	1,35
5.10^{-3} M	2.10^{2}	1,61
2.10^{-3} M	5.10^{2}	2,77
10^{-3} M	10.10^{2}	5

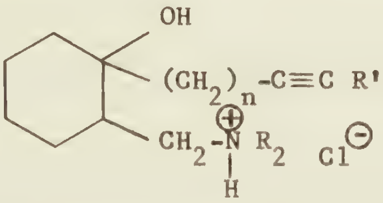
$\frac{1}{dc_1} = 0,9$ $\frac{K_B}{dc_1} = 0,36.10^{-2}$ $K_B = 0,402.10^{-2}$

$$pK_B = 2,4$$

V - SALIFICATION DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

Les chlorhydrates ont été obtenus par addition d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique à la solution éthérée anhydre des amino-alcools acétyléniques jusqu'à arrêt de la précipitation.

Les précipités sont filtrés puis desséchés sous vide sulfurique avant d'être recristallisés dans un solvant approprié.



N°	n	R	R'	Config. des deux chaînes carbonées	Rdt %	F	Solvant de recristallisation	ANALYSES					
								calc. %			tr. %		
								C	H	N	C	H	N
18	0	CH_3	H	cis	31	170°	acétone	60,69	9,19	6,43	60,6	9,2	6,5
19	0	CH_3	C_6H_5	cis	≃100	199°	*	69,49	8,23	4,77	69,4	8,4	4,6
19	0	CH_3	C_6H_5	trans	93	154°	*	69,49	8,23	4,77	69,4	8,1	4,9
20	1	CH_3	H	trans	77	203°	*	62,18	9,57	6,04	62,1	9,4	6,1
21	1	CH_3	H	trans	83	174°	acétone	64,74	10,02	5,39	64,5	10,1	5,4

* produits obtenus purs directement.

tableau IX

Les caractéristiques spectrales des chlorhydrates isolés sont regroupées en partie théorique page 46.

VI - QUATERNARISATION DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

1) Iodométhylate du diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 22 de configuration cis

La simple addition de 0,012 mole d'iodure de méthyle (1,72 g) à 0,012 mole d'aminoalcool acétylénique 1 (2,16 g) mélange des diastéréoisomères, provoque un échauffement intense. Après refroidissement, le mélange pâteux obtenu est trituré avec de l'éther anhydre afin d'éliminer l'aminoalcool qui n'a pas réagi et le solide résiduel est recristallisé dans l'alcool absolu pour donner 1,5 g (Rdt = 38 %) d'iodométhylate de configuration cis (F = > 260°).

Dans les mêmes conditions, l'aminoalcool acétylénique 1 de configuration cis préalablement isolé (voir chapitre III, page 90) fournit 3,2 g (Rdt = 83 %) du même iodométhylate (voir spectre page 50). F > 260°.

Analyse :	calc. %	C = 44,59	H = 6,86	N = 4,33
	tr. %	C = 44,4	H = 6,9	N = 4,4.

2) Iodométhylates du diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol-1 23 de configuration cis et trans

0,01 mole d'iodure de méthyle (1,42 g) sont ajoutés à 0,01 mole (2,57 g) d'aminocyclohexanol acétylénique 3 (mélange des diastéréoisomères). Après une nuit de contact le mélange est extrait à l'éther et le solide résiduel recristallisé dans l'acétone pour donner 0,75 g (Rdt = 19 %) d'iodométhylate 23 de configuration cis. F = 228°.

De la même manière, à partir de l'aminoalcool 3 de configuration cis préalablement isolé (voir page 10) on obtient un iodométhylate 23 cis F = 228° avec un rendement de 27 % (voir RMN page 50).

Analyse :	calc. %	C = 54,14	H = 6,56	N = 3,51
	tr. %	C = 54,4	H = 6,8	N = 3,4 .

Dans les mêmes conditions, l'aminoalcool 3 de configuration trans préalablement isolé livre un solide (Rdt = 52 %) purifié par lavage à l'éther ; il s'agit de l'iodométhylate 23 de configuration trans. F = 128°.

Analyse :	calc. %	C = 54,14	H = 6,56	N = 3,51
	tr. %	C = 54,3	H = 6,5	N = 3,7 .

3) Iodométhylates du diéthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 24 (voir spectres de RMN page 50)

L'addition de 0,01 mole (1,42 g) d'iodure de méthyle à 0,01 mole (2,10 g) de diéthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 4 fraîchement distillé (mélange de diastéréoisomères) provoque un échauffement important. Après refroidissement et extraction immédiate à l'éther, on isole de la phase éthérée, par évaporation, l'aminoalcool 4 de configuration cis (description chapitre I page 13) qui n'a pas réagi. Le solide résiduel recristallise dans l'alcool absolu en livrant 0,28 g de l'iodométhylate du diastéréoisomère de configuration trans (Rdt = 8 %) F = 183°.

Analyse :	calc. %	C = 47,86	H = 7,41	N = 3,99
	tr. %	C = 48,0	H = 7,5	N = 3,8 .

L'aminocyclohexanol acétylénique 4 de configuration cis précédemment isolé, mis en contact avec une quantité stoechiométrique d'iodure de méthyle, fournit au bout de 48 heures à température ambiante un mélange solide qui, recristallisé dans l'alcool absolu, livre avec un rendement de ≃ 42 % l'iodométhylate correspondant. F = 190°.

Analyse :	calc. %	C = 47,86	H = 7,41	N = 3,99
	tr. %	C = 47,9	H = 7,5	N = 4,1 .

4) Iodométhylate du diéthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol-1 25 de configuration cis

Un mélange de 0,02 mole (2,84 g) d'iodure de méthyle et de 0,02 mole (5,70 g) d'aminocyclohexanol acétylénique 6 (mélange de diastéréoisomères) est chauffé jusqu'à homogénéisation, puis, après refroidissement, extrait à l'éther anhydre. L'évaporation de la phase éthérée livre ≃ 2 g de diéthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol-1 6 de configuration cis (voir description page 13) et le résidu insoluble en phase

éthérée recristallise difficilement dans la butanone pour donner 760 mg (Rdt = 9 %) d'iodométhylate de l'aminoalcool 6 de même configuration (cis). F = 199°.

L'aminocyclohexanol acétylénique 6 de configuration cis préalablement isolé (voir chapitre I page 10), chauffé en présence d'une quantité stoechiométrique d'iodure de méthyle, livre en effet, après recristallisation dans l'alcool absolu, avec un rendement de 26 %, l'iodométhylate 25 cis. F = 199° (voir spectre de RMN page 50).

Analyse :	calc. %	C = 56,21	H = 7,08	N = 3,28
	tr. %	C = 56,2	H = 7,1	N = 3,0 .

5) Iodométhylate du diméthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol-1 26 de configuration trans

0,01 mole (1,95 g) d'aminoalcool 7 (mélange de diastéréoisomères) est maintenu en contact jusqu'à homogénéisation avec 0,01 mole (1,42 g) d'iodure de méthyle. Le mélange refroidi est recristallisé dans l'alcool absolu (Rdt = 12 %). F = 214° (voir spectre de RMN page 51).

Analyse :	calc. %	C = 46,30	H = 7,17	N = 4,15
	tr. %	C = 46,4	H = 7,2	N = 4,1 .

6) Iodométhylate du diéthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol-1 26' de configuration trans

En traitant comme précédemment 0,01 mole (2,2 g) d'aminocyclohexanol acétylénique 8 (mélange des diastéréoisomères), on obtient après recristallisation dans l'acétone 2,7 g de l'iodométhylate 26' de configuration trans (Rdt = 74 %). F = 156° (voir spectre de RMN page 51).

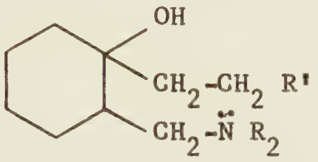
Analyse :	calc. %	C = 49,32	H = 7,72	N = 3,83
	tr. %	C = 49,2	H = 7,6	N = 4,0 .

VII - HYDROGENATION DE LA TRIPLE LIAISON DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

L'opération est conduite à température et pression ordinaires. Une solution de 0,01 mole d'aminoalcool acétylénique dans 20 cm^3 d'éthanol absolu est soumise à l'action de l'hydrogène par agitation avec 2 g de

nickel de Raney. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, la suspension est filtrée pour éliminer le nickel de Raney puis l'éthanol est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par distillation si nécessaire.

Les spectres de RMN des produits saturés obtenus sont regroupés au tableau VII, page 53.



N°	Configuration des deux chaînes carbonées	R	R'	Eb_{mm} °C	ANALYSES calc. % C	H	N	tr. % C	H	N	Rdt %
9	cis	CH_3	H	*	71,35	12,43	7,57	71,5	12,2	7,4	≃ 100
27	trans	CH_3	C_4H_9	156/12	74,69	12,86	5,81	74,4	12,9	5,6	53
28	cis	CH_3	C_6H_5	147/2,5	78,16	10,34	5,36	78,4	10,5	5,5	54

* obtenu directement pur et de façon quantitative.

tableau X

VIII - HYDRATATION DE LA TRIPLE LIAISON DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

L'aminoalcool acétylénique (0,01 mole) est laissé en contact à froid pendant 48 heures avec 7,5 cm^3 d'eau et 7,5 cm^3 de réactif sulfomercurique (oxyde mercurique 50 g, acide sulfurique 200 cm^3, eau distillée 1000 cm^3). Le mélange est ensuite neutralisé par le carbonate de sodium, puis après alcalinisation, extrait par de l'éther. L'extrait éthéré est séché sur

sulfate de sodium anhydre puis l'éther est chassé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est ensuite distillé sous pression réduite.

1) Diméthylaminométhyl-2 (oxo-1 éthyl)-1 cyclohexanol-1 29

Le diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1 1 (mélange de diastéréoisomères) fraîchement distillé, traité comme ci-dessus, livre l'aminocétol 29 attendu (Rdt = 62 %). $Eb_{0,8}$ = 78-81° (voir spectres IR et de RMN page 55).

Analyse :	calc. %	C = 66,29	H = 10,62	N = 7,02
	tr. %	C = 66,0	H = 10,4	N = 6,9 .

2) Hydratation du diméthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol-1 7

Traité comme précédemment l'aminoalcool acétylénique 7 (mélange de diastéréoisomères) donne le diméthylaminométhyl-2 (oxo-2 propyl)-1 cyclohexanol-1 30 (Rdt = 62 %). Eb_1 = 100-105°.

Analyse :	calc. %	C = 67,60	H = 10,80	N = 6,57
	tr. %	C = 67,9	H = 10,6	N = 6,4 .

La distillation doit être menée très rapidement car un chauffage plus prolongé conduit à l'obtention d'un mélange de l'aminocétol 30 et de son produit de déshydratation l'(oxo-2 propylidène)-1 diméthylaminométhyl-2 cyclohexane 31 (voir spectres IR et de RMN page 55).

3) Hydratation des diméthylaminométhyl-2 (hexyne-1 yl)-1 cyclohexanols 2 et des diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanols-1 3

Le traitement précédemment décrit s'est avéré inefficace dans le cas des aminoalcools acétyléniques 2 et 3 de configuration cis, ceux-ci ont donc été chauffés au reflux pendant 1 h 30 avec le réactif sulfomercurique déjà décrit. Les aminoalcools acétyléniques 2 et 3 de configuration trans ont été traités à froid.

a) Les aminocyclohexanols acétyléniques 2 ont ainsi conduit à des distillats, $Eb_3 \simeq$ 105° pour le diastéréoisomère de configuration cis et $Eb_{0,8} \simeq$ 93° pour le diastéréoisomère de configuration trans. L'examen des spectres des distillats permet d'y vérifier la présence de cétols diméthylaminométhyl-2 (oxo-2 hexyl)-1 cyclohexanol-1 32 , diméthylaminométhyl-2

(oxo-1 hexyl)-1 cyclohexanol-1 33 et du diméthylaminométhyl-2 (oxo-2 hexylidène)-1 cyclohexane 34 :

IR, bandes principales, 3400, 3080, 1715, 1690, 1620, 850

RMN ($CDCl_3$ - TMS), trois singulets de méthyle 2,13 ; 2,17 ; 2,20
deux massifs 3,20 et 4,20 disparaissant avec D_2O
un massif 5,55.

b) Les aminocyclohexanols acétyléniques 3 dans les conditions décrites précédemment livrent des mélanges $Eb_4 \simeq 156°$ pour le diastéréoisomère de configuration <u>cis</u>, $Eb_{2,5} \simeq 137°$ pour le diastéréoisomère de configuration <u>trans</u>.

Ces mélanges semblent constitués dans les deux cas par trois produits aminés qui pourraient être le diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 oxo-2 éthyl)-1 cyclohexanol-1 35 :

IR, bandes principales, 3400, 1690, 1600, 1580

RMN ($CDCl_3$ - TMS), deux massifs 7,50 et 7,90
un singulet 2,03
massif disparaissant avec D_2O 3,80

et le diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 oxo-2 éthylidène)-1 cyclohexane 36 sous les deux configurations <u>E</u> et <u>Z</u> :

IR, bandes principales, 1665, 1615

RMN ($CDCl_3$ - TMS), deux singulets de méthyle 2,25 ; 2,28
massif 6,60 .

D'autres signaux apparaissent dans le spectre RMN des mélanges mais ceux-ci ont pu être attribués à une fraction désaminée. Ils disparaissent en effet dans le spectre de RMN réalisé sur la fraction du mélange salifiable par l'acide chlorhydrique.

De plus, le traitement du mélange réactionnel obtenu à partir de l'aminocyclohexanol 3 de configuration <u>cis</u> par l'alcool chlorhydrique a permis d'isoler un échantillon du diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 oxo-2 éthylidène)-1 cyclohexane 36 sous forme de chlorhydrate (F = 207°).

Analyse :	calc. %	C = 69,50	H = 8,17	N = 4,77
	tr. %	C = 69,7	H = 8,3	N = 5,0 .

IR, bandes principales, 1690, 1600, 1585

RMN (D_2O - TMS) deux massifs 7,60 (3 H), 8 (2 H)
un massif 5,80 (1 H)
un singulet 2,90 (6 H).

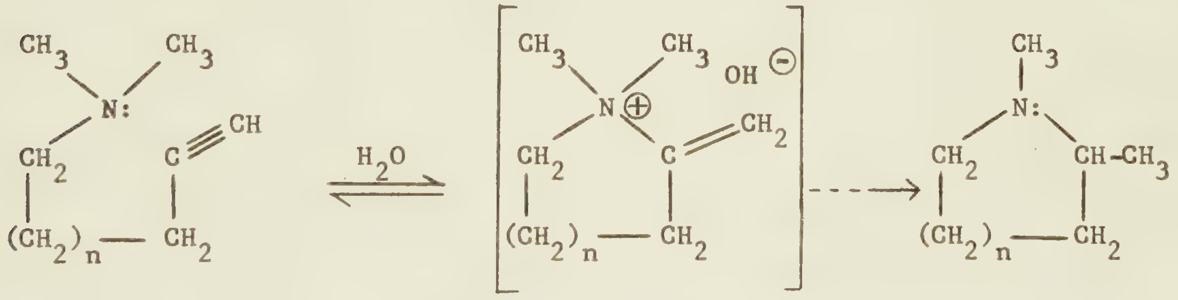
CHAPITRE III

CYCLISATION DES DIALKYLAMINOMETHYL-2

ALCYNYL-1 CYCLOHEXANOLS-1

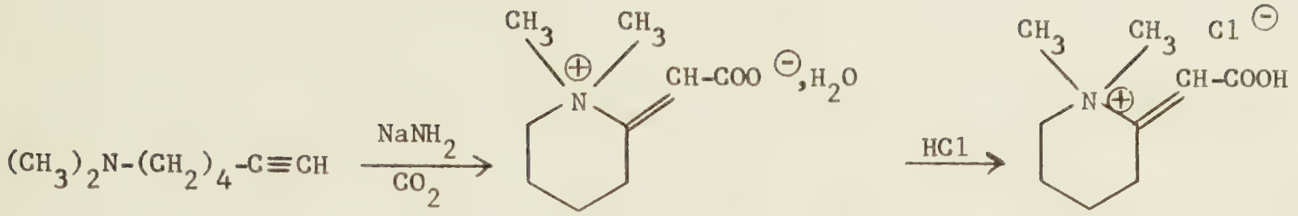
I - INTRODUCTION

La cyclisation des amines acétyléniques fut décrite initialement par CAMPBELL et FATORA (62) qui observaient en mettant en contact des amines tertiaires acétyléniques et une solution méthanol - eau, l'alcalinisation très marquée du milieu et caractérisaient des produits de cyclisation sous la forme d'hétérocycles saturés obtenus après neutralisation chlorhydrique de la solution, hydrogénation et distillation à sec.



n = 1,2

Les recherches ultérieures d'OLOMUCKI et MARSZAK (63) mirent en évidence dans d'autres réactions, telles que la carbonatation d'acétyléniques sodés, des cyclisations d'aminoacides acétyléniques avec isolement direct des ammoniums quaternaires sous forme d'hydrates de bétaïne ou de chlorhydrates après action de l'acide chlorhydrique.

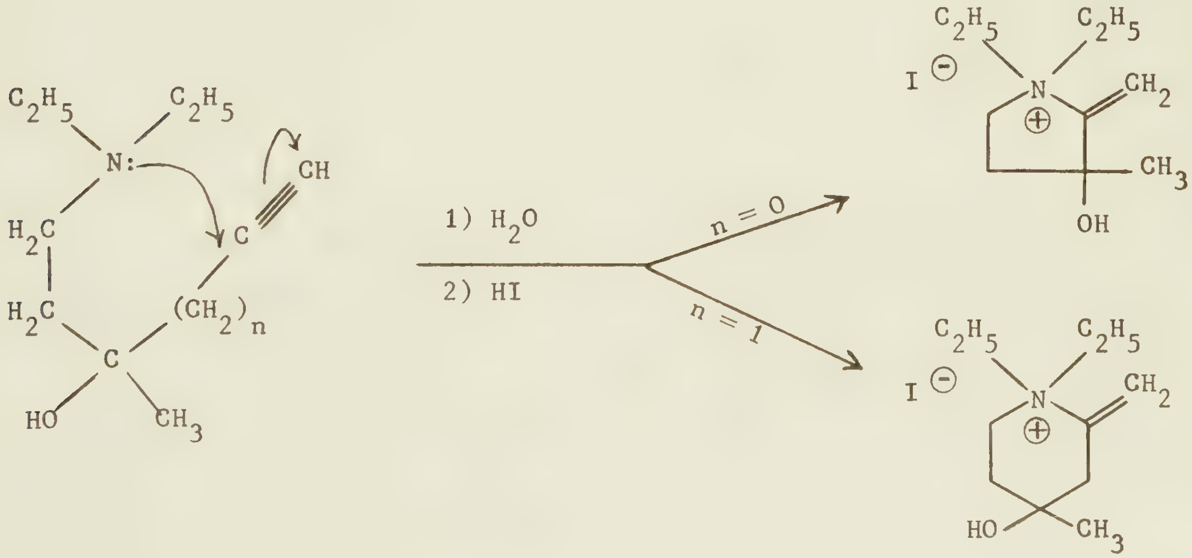


Les travaux de notre laboratoire depuis 1970, utilisant une technique décrite par les précédents auteurs (64), ont permis d'étendre à divers groupes d'aminoalcools acétyléniques ce processus de cyclisation.

L'étude en a été développée dans deux directions selon qu'il s'agit de cyclisation provoquée par la présence d'eau ou obtenue spontanément sans adjonction d'eau.

Les cyclisations provoquées ont été observées avec des aminoalcools acétyléniques dont la structure varie notamment par l'éloignement de l'azote et de la triple liaison (65), (46), (66), (45), (67).

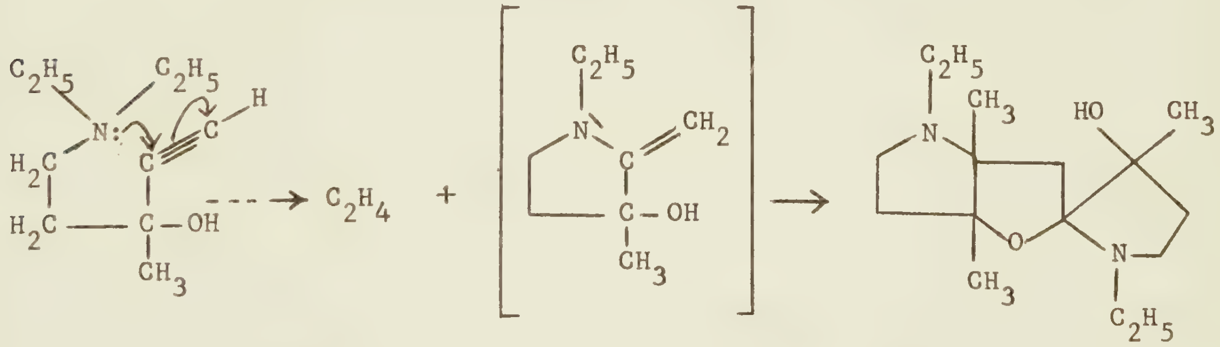
Selon les cas, des composés comportant un cycle à cinq ou six atomes ont été isolés, mais jamais la formation de cycles à quatre ou sept atomes, à partir de chaînes de longueur adéquate, n'a été constatée.



Tous les composés ont été obtenus sous la forme de sels d'ammonium quaternaire stables.

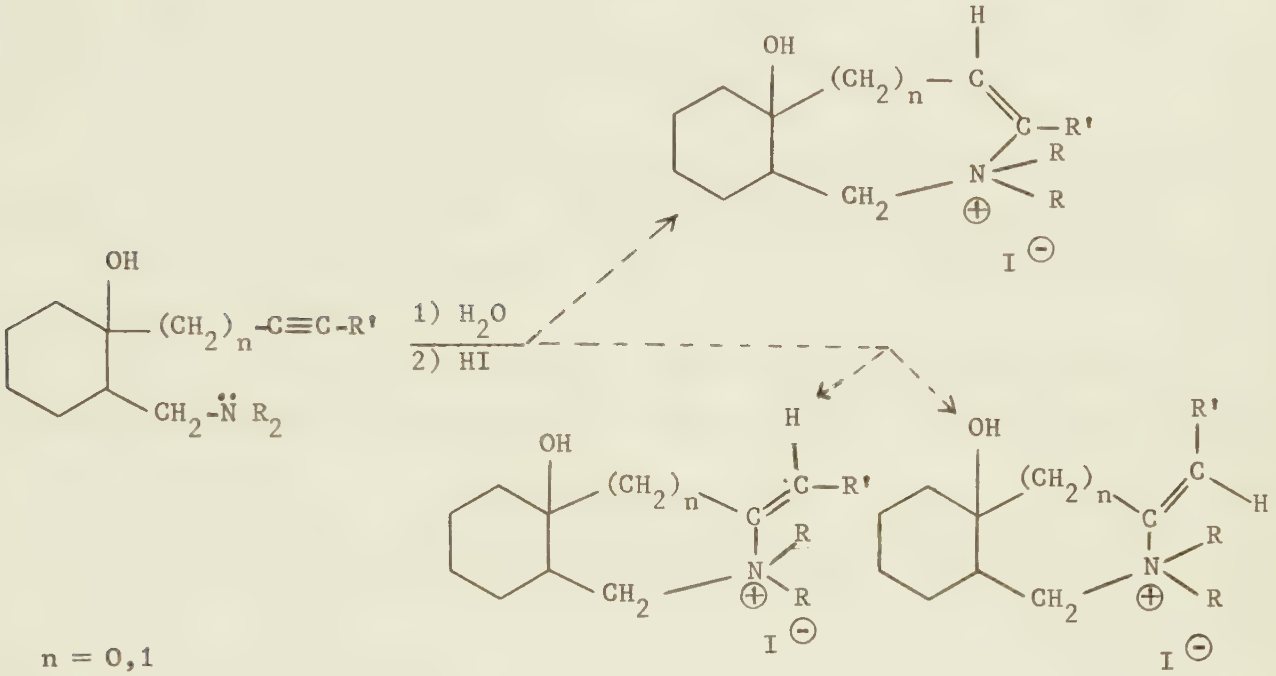
La cyclisation spontanée(65),(66) qui affecte certains aminoalcools acétyléniques en l'absence de tout autre réactif est d'une étude plus délicate. Elle n'a pas été observée dans tous les cas (46),(45)et lorsqu'elle le fut , elle était souvent accompagnée ou suivie de la formation de produits variés non identifiés.

Dans un cas cependant, une série de processus complexes a été mise en évidence. En effet, dès son isolement par distillation du mélange réactionnel obtenu par action de l'acétylure de lithium sur la diéthylamino-1 butanone-3, le méthyl-3 diéthylamino-5 pentyn-1 ol-3 s'altérait pour conduire après quelques semaines à un goudron brunâtre. De ce goudron on a pu cependant isoler un composé cristallisé $C_8H_{15}NO$. Un mécanisme de formation de ce dernier a été proposé : cyclisation en ammonium quaternaire et élimination d'éthylène avec formation d'une énamine qui se dimérise en un dérivé tricyclique spiranique (66).



Nous avons étendu cette étude aux aminocyclohexanols acétyléniques avec l'espoir d'obtenir des systèmes bicycliques de jonction <u>cis</u> ou <u>trans</u> en fonction de la stéréochimie de l'aminoalcool de départ. Il était intéressant de connaître le type de cycle formé dans chaque cas. Ceci dépendait en effet de l'éloignement de l'azote et de la triple liaison (n = 0,1) (voir page 75) ainsi que de l'attaque de l'un ou l'autre des carbones acétyléniques ; on pouvait donc obtenir un cycle à 5, 6 ou 7 sommets.

De plus apparaît, dans le cas des composés acétyléniques bisubstitués, une nouvelle possibilité d'isomérie liée à la formation d'une double liaison juxtacyclique monosubstituée (voir schéma XX).



n = 0,1

schéma XX

Enfin, ces cyclisations devraient constituer une nouvelle et rapide voie d'accès à différents composés dont la structure d'aminoalcool pourrait être le support de propriétés anesthésiques locales. Par ailleurs, ces méthodes de cyclisation devraient pouvoir être appliquées à la synthèse de molécules polycycliques de type stéroïdique.

II - CYCLISATION DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES EN PRESENCE D'EAU

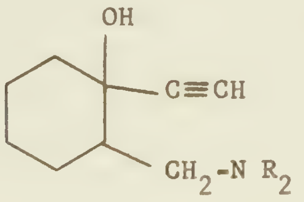
1) Obtention des dérivés cyclisés

Reprenant la technique établie dans d'autres séries (64), (65), nous avons traité nos aminoalcools acétyléniques, soit stéréochimiquement purs, soit à l'état des deux diastéréoisomères, en les chauffant selon les cas en milieu aqueux ou hydrométhanolique.

Le méthanol est ensuite évaporé, la solution aqueuse résiduelle est débarassée à l'éther de l'aminoalcool intact, puis neutralisée par l'acide iodhydrique et évaporée à sec ; les iodures d'ammonium quaternaire sont alors recristallisés.

Des différences vont être constatées quant à la réactivité des aminocyclohexanols acétyléniques vis-à-vis de l'eau, à savoir leur facilité de cyclisation :

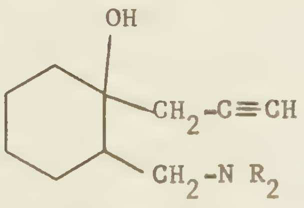
a) Les aminocyclohexanols acétyléniques vrais **1** et **4**



1 R = CH_3

4 R = C_2H_5

d'une part, **7** et **8** d'autre part réagissent très facilement :

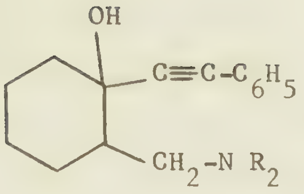


7 R = CH_3

8 R = C_2H_5

en effet, sitôt introduits dans l'eau, ils se dissolvent par simple agitation.

b) La dissolution des aminocyclohexanols acétyléniques dont la triple liaison porte un substituant phényle **3** et **6**

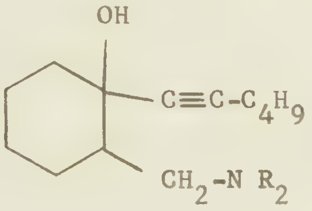


3 R = CH_3

6 R = C_2H_5

nécessite un chauffage prolongé ($\simeq$ 24 heures) en milieu méthanol - eau.

c) Les aminocyclohexanols à fonction acétylénique substituée par un groupement butyle 2 et 5 sont récupérés inchangés



2 R = CH_3

5 R = C_2H_5

presque quantitativement lors du lavage éthéré.

Leur solubilisation n'a pu être améliorée ni par adjonction de méthanol, ni par élévation de la température.

On va constater que :

Les produits isolés à partir de la phase aqueuse, après action de l'acide iodhydrique et recristallisation, sont cycliques et correspondent à deux types selon que l'hétérocycle formé est pentagonal (37 , 38 , 39 , 40) ou hexagonal (41 , 42) (schéma XXI).

Ces résultats recoupent ceux mentionnés dans la bibliographie (63), (65), (45). Ils seront de plus étayés plus loin par l'étude spectrographique des produits.

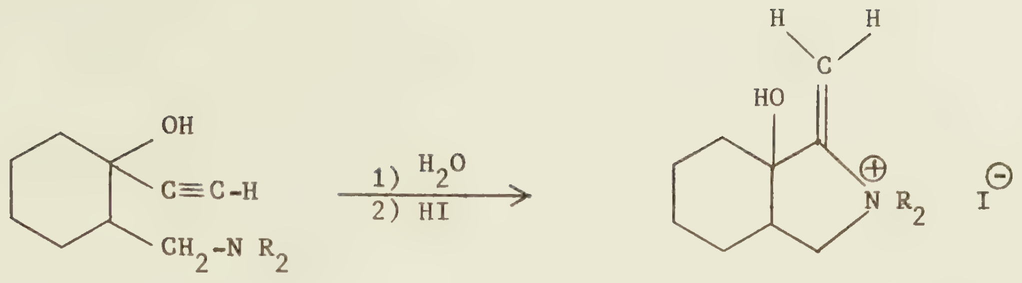
En fonction de la configuration de l'aminoalcool acétylénique initial, le système bicyclique présentera en outre une jonction cis ou une jonction trans (voir schéma XXII).

- Les aminoalcools acétyléniques 1 et 3 ont ainsi conduit isolément à deux produits cyclisés, l'un à jonction cis (37 cis et 38 cis), l'autre à jonction trans (37 trans et 38 trans).

- L'aminoalcool acétylénique vrai 4 qui n'a été obtenu à l'état pur que sous la forme cis (voir chapitre II) a donné facilement le produit cyclisé (39 cis) (F = 221°). Le mélange des diastéréoisomères 4 (cis et trans) a conduit après recristallisation à un produit cyclisé dont les spectres de RMN et IR sont identiques à ceux de l'ammonium 39 cis mais possédant un point de fusion légèrement différent : 215°.

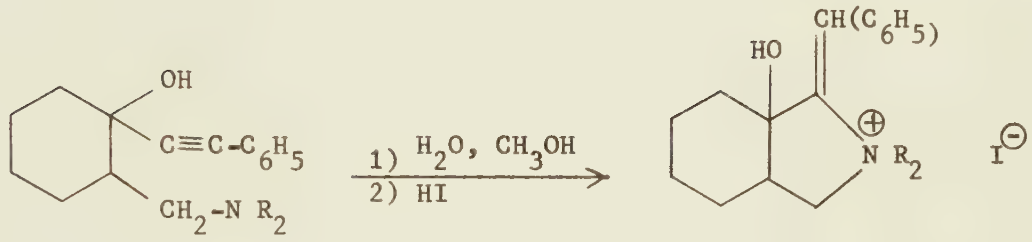
- Les deux aminocyclohexanols acétyléniques substitués 6 cis et trans ont été traités séparément. La cyclisation du diastéréoisomère trans (en 40 trans) s'est avérée facile mais l'isomère cis n'a pas conduit à un produit cyclisé. La cyclisation réalisée sur le mélange 6 cis et trans a donné exclusivement le dérivé cyclisé trans.

- Les produits cyclisés 41 et 42 obtenus respectivement à partir des aminocyclohexanols acétyléniques 7 et 8 (mélanges de diastéréoisomères, voir chapitre I) présentent des spectres de RMN interprétables comme ceux de composés stéréochimiquement purs. Etant donné les rendements de ces réactions de cyclisation (> 50 %) et le pourcentage d'isomère trans présent dans les mélanges initiaux (⩾ 70 %) les dérivés cyclisés isolés doivent être trans.



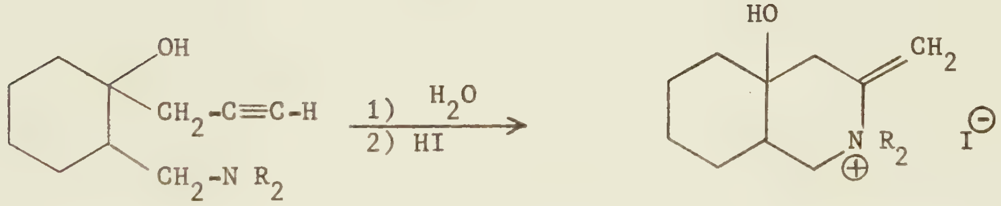
1 R = CH_3 37 R = CH_3

4 R = C_2H_5 39 R = C_2H_5



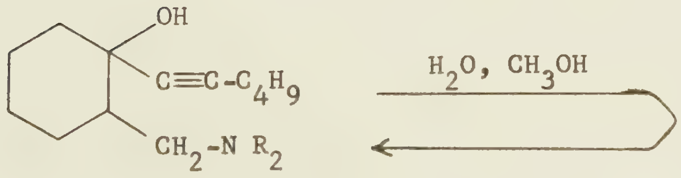
3 R = CH_3 38 R = CH_3

6 R = C_2H_5 40 R = C_2H_5



7 R = CH_3 41 R = CH_3

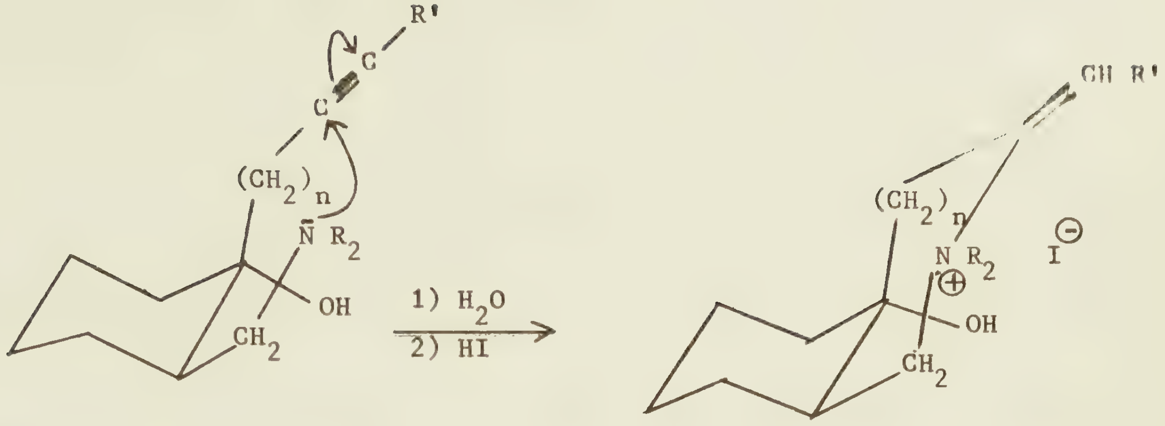
8 R = C_2H_5 42 R = C_2H_5



2 R = CH_3

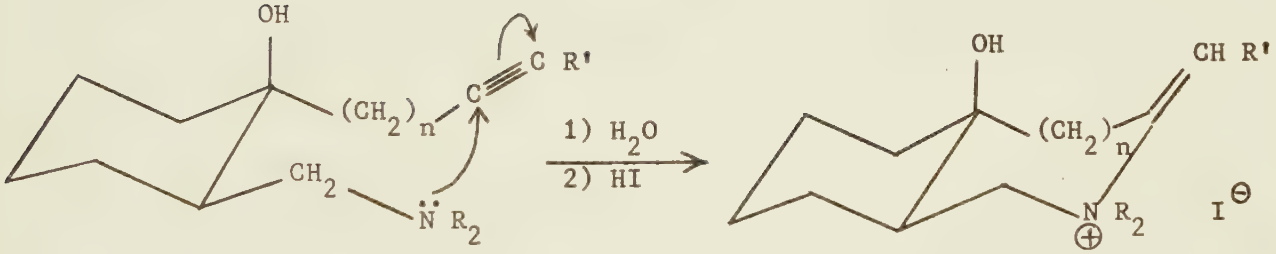
5 R = C_2H_5

schéma XXI



stéréoisomère A

jonction cis



stéréoisomère B

jonction trans

n = 0,1

schéma XXII

- Les aminocyclohexanols acétyléniques 2 et 5 ,enfin, n'ont pu être cyclisés. C'est peut-être l'effet +I du substituant butyle qui est à l'origine de ces échecs.

Au total, ont donc été obtenus les produits de cyclisation : 37 cis et trans, 38 cis et trans, 39 cis, 40 trans, 41 trans et 42 trans. Ils présentent les caractéristiques chimiques attendues : azote non titrable directement par l'acide perchlorique en solvant acétique et halogène dosable par argentimétrie.

Leurs constantes et les résultats des analyses pondérales sont rassemblés en partie expérimentale (tableau XII).

2) Preuves de la structure des produits de cyclisation 37 à 42

a) Spectres IR

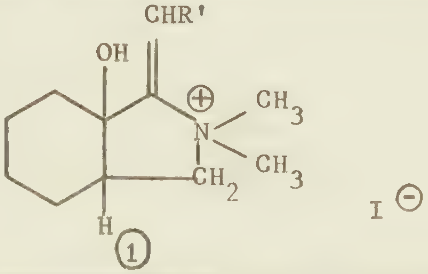
Ces spectres réalisés sur des échantillons de chacun des produits 37 à 42 en pastille de KBr présentent tous la bande alcool ν_{O-H} vers 3300-3330 cm^{-1} et révèlent la disparition de la bande acétylénique $\nu_{C\equiv C}$ vers 2100 cm^{-1} ou 2220 cm^{-1} présente dans les spectres des composés de départ.

Les spectres des aminoalcools cyclisés 37 cis et trans, 39 cis, 41 trans et 42 trans en principe porteurs d'une double liaison exocyclique non substituée, montrent effectivement entre 1670 cm^{-1} et 1680 cm^{-1} une bande assez forte, attribuable au groupe $>C{=}CH_2$ exo sur un cycle très tendu. On retrouve également une bande $\delta_{=C-H}$ à 3075 cm^{-1} (cas 37 et 39) à 3020 cm^{-1} (cas 41 et 42) (68), (69).

La double liaison carbone - carbone des produits 38 cis et trans, de type styrylique, ne donne lieu à aucune bande $\nu_{C=C}$ nette, de même la bande $\delta_{=C-H}$ vers 800 cm^{-1} ne peut être déterminée avec précision.

b) Spectres de RMN

Les spectres de RMN des composés cyclisés 37 à 42 ,établis à partir de solutions dans D_2O ou le DMSO d_6, présentent les éléments caractéristiques suivants (voir tableaux XIa, b et c).

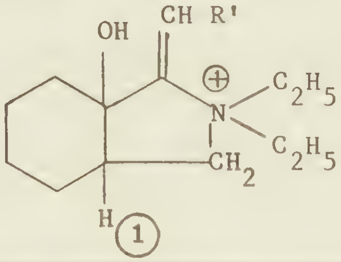


N°	Attribution	Int.	Isomère à jonction cis		Isomère à jonction trans	
			signal	δ	signal	δ
37 R'=H	$(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}<$	6 H	s	3,43	s s	3,37 3,46
	$H_2C{=}C<$	2 H	m	5,80	m	5,60
	$-H_2C-\overset{\oplus}{N}-$	2 H	m	3,90	m	3,80
	H (1) -C-	1 H	m	2,94	m	2,80
* 38 R'=C_6H_5	$(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}<$	6 H	s s	3,13 3,30	s s	3,10 3,31
	H (C_6H_5) > C=C <	1 H	s	7	s	6,90
	(H) C_6H_5 > C=C	5 H	m	7,50	m	7,42
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	2 H	d	3,85	m	3,80
	HO-C-	1 H	s	5,83	m	5,65

Spectres réalisés dans D_2O

* Spectres réalisés dans le DMSO d_6

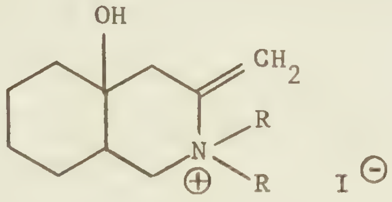
tableau XIa



N°	Attribution *	Int.	Isomère à jonction cis	
			signal	δ
39 R' = H	C_2H_5 C_2H_5 $\oplus$ N	6 H (6 H)	t t q q	1,34 1,37 3,60 3,63
	$H_2C{=}C<$	2 H	m	5,66
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	(6 H)	masque par les autres $-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	≃ 3,70
	H (1) -C-	1 H	m	2,90
			Isomère à jonction trans	
* 40 $R'{=}C_6H_5$	C_2H_5 C_2H_5 $\oplus$ N	6 H (6 H)	t q	1,23 3,60
	H C=C (C_6H_5)	1 H	s	7
	(H) C_6H_5 C=C	5 H	m	7,45
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	(6 H)	masqué par les autres $-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	≃ 3,60
	HO-C-	1 H	s	5,52
	H (1) -C-	1 H	m	2,90

spectre réalisé dans D_2O - * spectre réalisé dans le DMSO d_6

tableau XIb



N°	Attribution	Int.	Isomère à jonction trans: signal	Isomère à jonction trans: δ
41 R=CH_3	$(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}<$	6 H	s s	3,28 3,34
	$H_2C{=}C<$	2 H	m	5,35
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	(3 H) ?	m	3,50
	$-CH_2-C{=}C(H_2)$	2 H	s	2,60
	$H-O-C-$	1 H	s	4,66
42 R=C_2H_5	$(C_2H_5)_2\overset{\oplus}{N}<$	6 H (6 H)	t m	1 3,60
	$H_2C{=}C<$	2 H	s	5,50
	$-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	(6 H)	masqué par les autres $-CH_2-\overset{\oplus}{N}-$	$\simeq$ 3,60
	$-CH_2-C{=}C(H_2)$		masqué par le solvant	$\simeq$ 2,60
	$H-O-C-$	1 H	s	4,73

Spectres réalisés dans le DMSO d_6

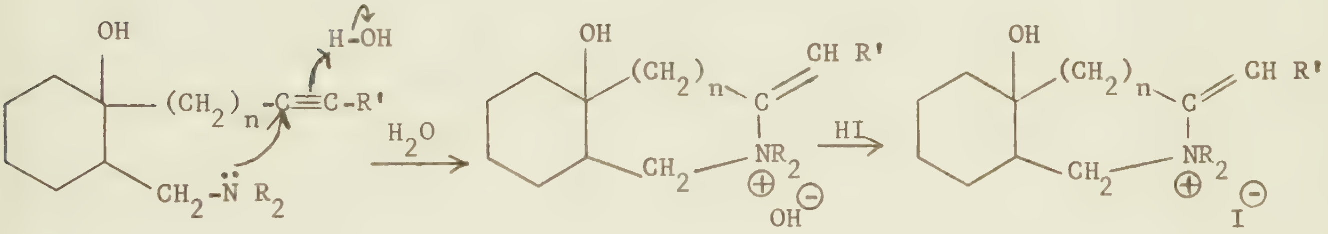
tableau XIc

- Tous comportent, à l'exception de ceux réalisés dans D_2O, un singulet d'OH (1 H) entre 4,5 et 5,5 ppm.

- Un multiplet vers 5,5 ppm (2 H), dans les spectres des composés 37 cis et trans, 39 cis, 41 trans et 42 trans, est attribuable aux deux protons géminés oléfiniques.

- Un signal caractéristique vers 7 ppm (1 H) est présent dans les spectres des ammoniums 38 cis et trans et 40 trans et correspond au proton styrylique.

Ces caractéristiques s'accordent avec les structures indiquées schéma XXI, à savoir avec un ammonium quaternaire cyclique de type pyrrolidinium (37 cis et trans, 38 cis et trans, 39 cis et 40 trans) et de type pipéridinium (41 trans et 42 trans) ; par analogie avec d'autres séries (64), (70), il serait formé (voir schéma XXIII) par attaque intramoléculaire du doublet de l'azote sur le carbone le plus positif de la triple liaison, accompagnée d'une protonation de l'autre carbone.



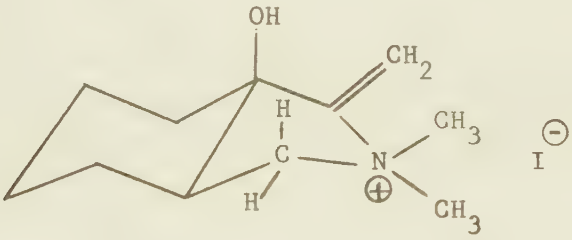
n = 0,1

schéma XXIII

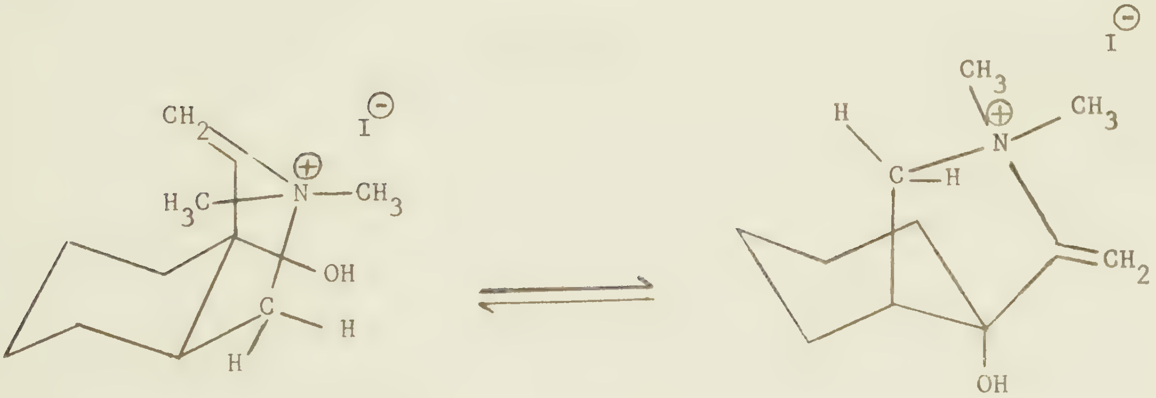
Comme il était prévisible, les spectres de RMN des isomères à jonction <u>cis</u> et à jonction <u>trans</u>, obtenus respectivement à partir d'amino-alcools acétyléniques de configurations A et B (voir schéma XXII), présentent certaines différences notamment celles relatives aux signaux des méthyles liés à l'azote.

En effet, le spectre du composé bicyclique 37 à jonction <u>cis</u> par exemple (issu de la cyclisation de l'aminoalcool acétylénique 1 de stéréochimie A) présente un singulet unique (6 H) pour les deux méthyles. En revanche, celui de son stéréoisomère 37 à jonction <u>trans</u> présente deux singulets de méthyles ; leur individualisation peut s'expliquer par la très grande rigidité du système bicyclique <u>trans</u>, ce que révèlent clairement les modèles moléculaires (voir schéma XXIV) et par la géométrie alors très différente des deux méthyles, l'un étant notamment soumis à l'influence directe du groupe OH.

L'isomère à jonction <u>cis</u> est moins rigide et l'influence du groupe OH sur l'un et l'autre méthyle apparaît peu différente.



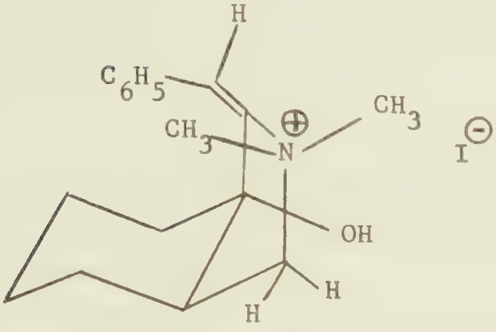
37 <u>trans</u>



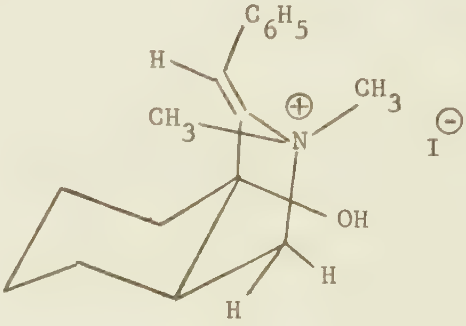
37 <u>cis</u>

schéma XXIV

Pour l'ammonium bicyclique styrylique 38 , cette individualisation des signaux de méthyles s'observe aussi bien pour l'isomère à jonction cis que pour l'isomère à jonction trans. Il est vrai qu'ici une isomérie supplémentaire apparaît : l'isomérie cis - trans au niveau de la double liaison styrylique (voir schéma XXV).

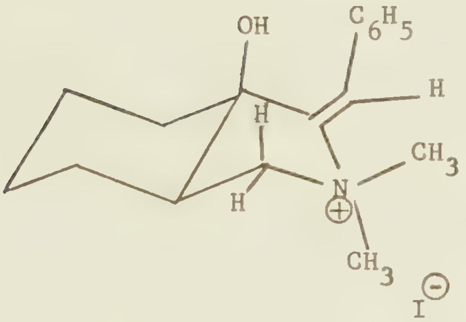


(a)

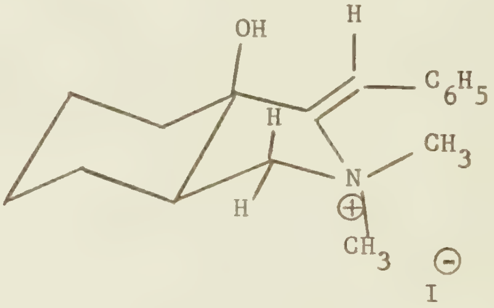


(b)

isomères à jonction cis 38 cis



(c)



(d)

isomères à jonction trans 38 trans

schéma XXV

III - CYCLISATION SPONTANEE DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES SANS ADDITION D'EAU

Abandonnés à l'air, les aminocyclohexanols acétyléniques vrais 1 , 4 , 7 et 8 se transforment en quelques jours en un goudron noirâtre. Celui-ci, par lavage à l'éther puis traitement par une solution d'acide iodhydrique, donne les iodures d'ammonium bicycliques 37 , 39 , 41 et 42 précédemment décrits.

Cette réaction de cyclisation paraît donc susceptible de se développer autrement que par dissolution dans l'eau et nous avons cherché à en mettre en évidence les stades intermédiaires.

1) Evolution en phase éthérée anhydre

La solution éthérée anhydre d'un aminoalcool acétylénique tel que 1 , 4 , 7 et 8 , fraîchement distillé, laisse progressivement déposer un insoluble pâteux.

Il a été possible, mais difficile, d'isoler le précipité formé par exemple à partir de l'aminoalcool 1 (mélange des deux diastéréoisomères) en l'essorant rapidement et en le desséchant sous vide sulfurique.

Ce produit est instantanément soluble lorsqu'il est introduit dans de l'eau et il lui communique une forte alcalinité (indicateur coloré).

Traité par une solution d'acide iodhydrique, il donne l'iodure d'ammonium bicyclique 37 de seule jonction trans, comme le révèlent ses spectres IR et de RMN.

En revanche, dans la phase éthérée dont on a séparé le précipité, on récupère après évaporation du solvant une partie de l'aminocyclohexanol acétylénique initial ; il s'agit du seul diastéréoisomère A (IR, RMN) (chapitre I, page 11). La différence des vitesses de cyclisation des deux diastéréoisomères de l'aminocyclohexanol acétylénique vrai 1 est telle que, si l'expérience est conduite dans l'éther anhydre, le précipité séparable par essorage est constitué d'abord aux dépens du diastéréoisomère B. Ceci permet, par concentration du filtrat sous vide, d'isoler le diastéréoisomère A.

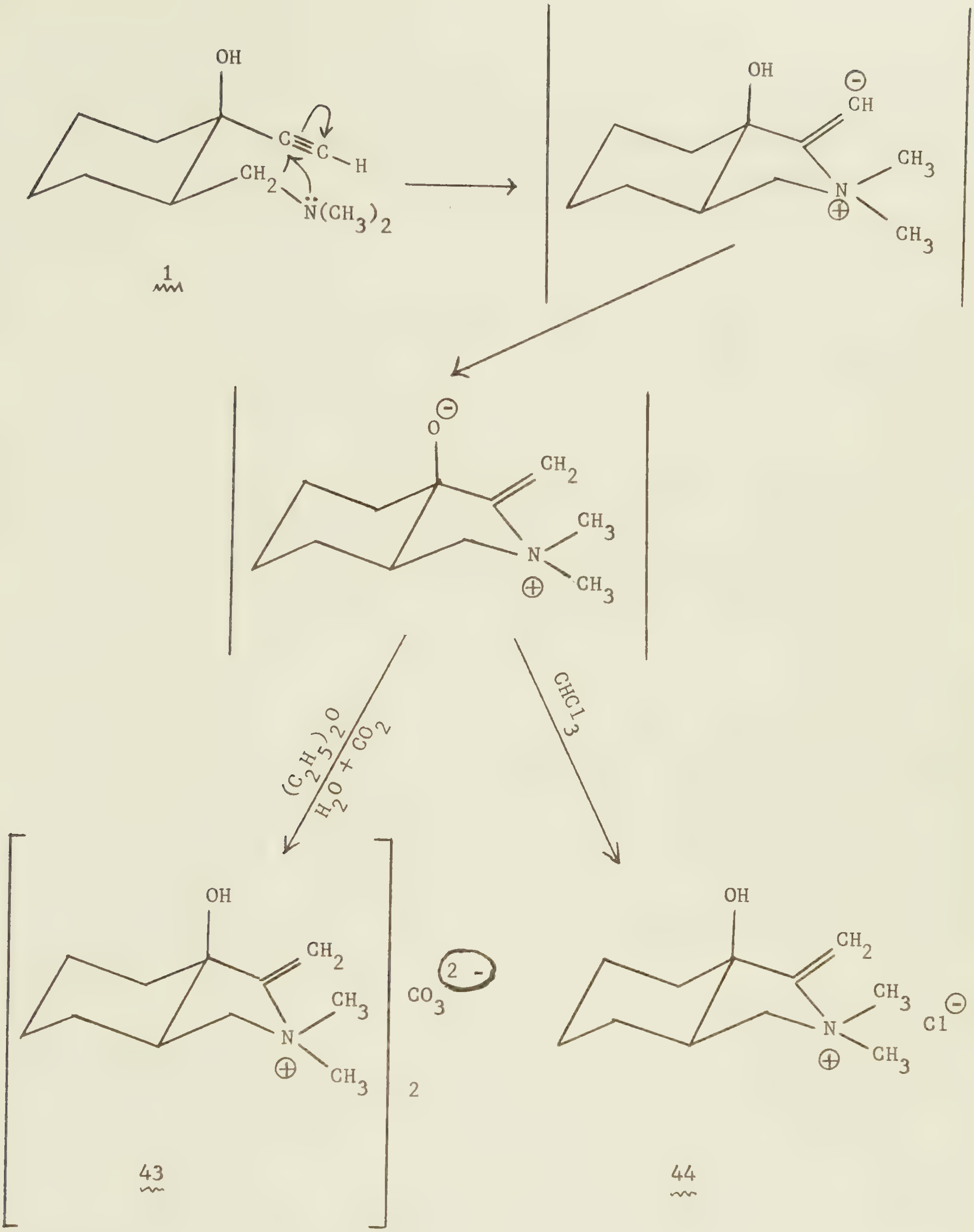

OH
C
C
H
CH_2
$\ddot{N}(CH_3)_2$
1
OH
CH
CH_3
N
CH_3
O
CH_2
CH_3
N
CH_3
$(C_2H_5)_2O$
$H_2O + CO_2$
$CHCl_3$
OH
CH_2
CH_3
N
CH_3
CO_3
2 -
2
43
OH
CH_2
CH_3
N
CH_3
Cl
44

schéma XXVI

La facilité de la cyclisation semble liée à la polarisation de la triple liaison :plus elle est marquée, plus la cyclisation est facile. En effet, les aminocyclohexanols acétyléniques vrais se cyclisent plus facilement que ceux à triple liaison substituée par un groupement phényle et ceux-ci plus facilement que ceux à triple liaison substituée par un groupement butyle.

La nature de l'intermédiaire formé dans l'éther anhydre ou le chloroforme, c'est-à-dire en l'absence d'eau, est fortement polaire vu sa faible solubilité dans ces solvants ; la structure d'ammonium quaternaire est moins probable qu'une forme bétaîne.

Celle-ci apparaîtrait d'abord avec une charge négative sur le carbone après attaque de la triple liaison par l'azote, et ce carbone se reprotonerait immédiatement aux dépens de la fonction alcool pour donner une O-bétaîne (schéma XXVI). Le rôle de l'hydroxyle se situerait donc au niveau de la stabilisation du zwitterion obtenu par transformation de celui-ci en O-bétaîne.

Une telle bétaîne, instable, n'a pas été isolée : dans le chloroforme, elle se transforme en chlorure d'ammonium quaternaire cyclique par attaque du solvant (certains auteurs (71) avaient déjà signalé la formation de sels d'ammoniums quaternaires par action d'halogénures de méthylène ou de chloroforme sur différentes amines tertiaires), dans l'éther anhydre on peut penser qu'elle demeure stable sous forme de précipité jusqu'à l'essorage qui la met en contact avec l'atmosphère, entraînant ainsi sa transformation en carbonate d'ammonium quaternaire.

La présence de cette bétaîne n'a pu être révélée par des réactifs susceptibles de témoigner d'une forte basicité. Ainsi, l'introduction dans la solution éthérée anhydre du diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol-1, de triphénylméthane ou de fluorène n'a pas donné de coloration.

Cet échec peut s'expliquer soit par une basicité insuffisante de la bétaîne formée, soit par son insolubilité en phase éthérée qui la soustrait à l'action des réactifs.

Un examen en RMN n'a pas donné plus de résultats. En effet, la solution de l'aminoalcoolacétylénique 1 (mélange de diastéréoisomères, fraîchement distillé) dans le DMSO d_6, en tube scellé sous vide, présente après quelques semaines un précipité cristallin ; mais ce précipité ne se

redissout pas par chauffage, de sorte que l'expérience n'a apporté aucun renseignement sur les caractéristiques de l'insoluble ; la seule évolution remarquable dans le spectre de RMN est la disparition progressive du singulet attribuable au groupement N-diméthyle de l'isomère 1 trans.

Les dernières expériences n'ont donc pas permis d'isoler la bétaïne, formée à partir des aminocyclohexanols acétyléniques vrais, dont seule la nature polaire et cyclique a pu être vérifiée.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - CYCLISATION DES AMINOALCOOLS ACETYLENIQUES

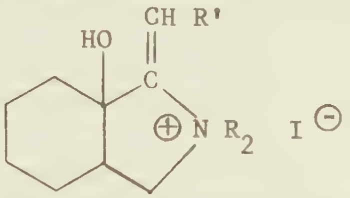
1) Iodure d'hydroxy-1 méthylidène-9 diméthyl-8,8 azonia-8 bicyclo (4,3,0) nonane 37 trans

La solution éthérée anhydre du diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol (mélange de diastéréoisomères A et B) 12 g dans 200 cm^3, conservée dans un erlenmeyer bouché, laisse progressivement déposer un insoluble. Après quelques semaines la phase éthérée est siphonnée puis remplacée par 50 cm^3 d'éther ; celui-ci est à nouveau siphonné et ce lavage est répété 5 à 6 fois. Le précipité est repris par de l'eau (20 ml) ; il y est instantanément soluble et la solution obtenue, très alcaline, est neutralisée en présence d'un indicateur externe (papier indicateur pH universel) par addition progressive d'une solution d'acide iodhydrique à 66 %. Après évaporation à sec de cette solution aqueuse au bain-marie, le résidu solide est laissé une nuit sous vide sulfurique et recristallisé dans l'éthanol absolu. On obtient l'iodure d'ammonium bicyclique 37 trans (Description voir tableaux XII page 96 et XIa page 84).

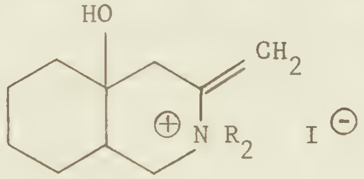
Les phases éthérées ayant servi à laver le précipité sont réunies et livrent, après évaporation de l'éther, le diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 1 de configuration cis (voir spectres IR et de RMN p.11et 12).

2) Iodure d'hydroxy-1 méthylidène-9 diméthyl-8,8 azonia-8 bicyclo (4,3,0) nonane 37 cis

Dans 90 cm^3 d'eau agitée mécaniquement, on chauffe jusqu'à dissolution (8 heures) 3 g de diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 1 cis précédemment isolé (voir ci-dessus). Après refroidissement, la solution aqueuse obtenue est extraite à l'éther, neutralisée en présence d'un indicateur externe (papier indicateur pH universel) par addition progressive de 1,4 cm^3 d'une solution d'acide iodhydrique à 66 % et concentrée à sec au



N°	R	R'	Rdt % brut	Rdt % pur	F°	solv. de cristal.	ANALYSES calc. % C	H	N	tr. % C	H	N	P M calc.	tr.
37 cis	CH_3	H	84	64	224	éthanol	42,72	6,52	4,53	42,8	6,6	4,6	309	308
37 trans	CH_3	H	>84	<64	200	éthanol	″	″	″	42,8	6,6	4,7	″	308
38 cis	CH_3	C_6H_5	64	34	214	butanone 5 éthanol 5	53,06	6,27	3,63	52,9	6,4	3,5	386	385
38 trans	CH_3	C_6H_5	75	36	234	butanone	″	″	″	53,0	6,4	3,8	″	385
39 cis	C_2H_5	H	63	49	221	éthanol	46,29	7,12	4,15	46,1	7,2	4,2	337	337
40 trans	C_2H_5	C_6H_5	70	40	244	éthanol	55,21	6,78	3,39	55,4	6,8	3,5	413	413



N°	R	Rdt % brut	Rdt % pur	F°	solv. de cristal.	ANALYSES calc. % C	H	N	tr. % C	H	N	P M calc.	tr.
41 trans	CH_3	82	28	260	méthanol	44,59	6,85	4,33	44,7	7,0	4,5	323	327
42 trans	C_2H_5	53	52	258	éthanol	47,86	7,41	3,99	47,8	7,5	4,0	351	350

Caractéristiques physiques et résultats des analyses pondérales des ammoniums bicycliques 37 à 42.

tableau XII

bain-marie. Après séchage une nuit sous vide sulfurique, le résidu solide est recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient 3,3 g (Rdt = 64 %) de l'iodure 37 cis (Description voir tableaux XII page 96 et XIa page 84).

3) Iodures d'hydroxy-1 benzylidène-9 diméthyl-8,8 azonia-8 bicyclo (4,3,0) nonane 38 cis et trans

On chauffe à reflux pendant 24 heures un mélange agité mécaniquement de 0,01 mole de diméthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 3 de configuration cis ou trans, de trente fois son poids de méthanol et d'autant d'eau.

Après élimination du méthanol par distillation, le mélange réactionnel est extrait plusieurs fois à l'éther afin de le débarrasser de l'aminocyclohexanol acétylénique intact. La phase aqueuse est décantée, neutralisée par de l'acide iodhydrique à 66 % et concentrée à sec au bain-marie.

Après séchage une nuit sous vide sulfurique le résidu solide est recristallisé. On obtient les ammoniums 38 cis ou trans dont les constantes sont regroupées au tableau XII page 96 et les spectres de RMN au tableau XIa page 84 .

4) Iodure d'hydroxy-1 méthylidène-9 diéthyl-8,8 azonia-8 bicyclo (4,3,0) nonane 39 cis

On chauffe jusqu'à dissolution ($\simeq$ 10 heures) 1 g de diéthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 4 cis précédemment isolé (voir chapitre II) et 3 g d'eau. Le traitement décrit au paragraphe 2 page 95 livre un solide qui recristallise dans l'alcool absolu (Rdt = 49 %). Il s'agit de l'iodure 39 cis. (voir Description tableaux XII page 96 et XIb page 85).

De la même façon, à partir du mélange des diastéréoisomères cis et trans de 4 , on obtient un ammonium 39 , F = 215°, Rdt = 55 %.

Analyse :	calc. %	C = 46,29	H = 7,12	N = 4,15
	tr. %	C = 46,2	H = 7,2	N = 4,1 .

Il s'agit vraisemblablement d'un mélange où le produit cyclisé à jonction cis prédomine (voir partie théorique page 80).

5) Iodure d'hydroxy-1 benzylidène-9 diéthyl-8,8 azonia-8 bicyclo (4,3,0) nonane 40 trans

En utilisant la technique décrite au paragraphe 3 page 97 , à partir de 0,01 mole de diéthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 6 trans, on obtient avec un rendement de 70 % l'ammonium 40 trans (voir description aux tableaux XII page 96 et XIb page 85).

Dans des conditions identiques, le mélange des diastéréoisomères cis et trans du diéthylaminométhyl-2 (phényl-2 éthynyl)-1 cyclohexanol 6 conduit avec un rendement de 30 % au même ammonium 40 trans.

6) Iodure d'hydroxy-1 méthylidène-3 diméthyl-4,4 azonia-4 bicyclo (4,4,0) décane 41 trans

On chauffe à reflux pendant 24 heures un mélange agité mécaniquement de 0,01 mole de diméthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol 7 (mélange de diastéréoisomères) et de trente fois son poids d'eau. Après refroidissement la solution aqueuse obtenue est extraite à l'éther, neutralisée (papier pH universel) par de l'acide iodhydrique à 66 % et concentrée à sec au bain-marie.

Après séchage une nuit sous vide sulfurique, le résidu solide est cristallisé dans le méthanol. On obtient l'iodure d'ammonium bicyclique 41 trans (Rdt = 28 %) dont les constantes sont regroupées au tableau XII page 96 et le spectre de RMN au tableau XIc page 86 .

7) Iodure d'hydroxy-1 méthylidène-3 diéthyl-4,4 azonia-4 bicyclo (4,4,0) décane 42 trans

Dans les conditions décrites ci-dessus le diéthylaminométhyl-2 (propyne-2 yl)-1 cyclohexanol 8 (mélange de diastéréoisomères) livre l'iodure d'ammonium bicyclique 42 trans recristalisable dans l'éthanol (Rdt = 52 %) (voir description tableaux XII page 96 et XIc page 86).

II - CARBONATE NEUTRE D'HYDROXY-1 METHYLIDENE-9 DIMETHYL-8,8 AZONIA-8 BICYCLO (4,3,0) NONANE 43 trans

Le diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 1 (mélange des diastéréoisomères cis et trans) est mis, dès son isolement par distillation, en solution éthérée anhydre (12 g dans 200 ml) dans un erlenmeyer soigneusement bouché.

Après quelques instants, la solution se trouble et il apparaît un précipité blanc ; celui-ci est recueilli au bout de quelques jours de la manière suivante : la solution éthérée surnageante est siphonnée avec précaution de façon que le précipité reste toujours recouvert de solvant et ne vienne pas au contact de l'air. On réajoute de l'éther anhydre $\simeq$ 50 ml et siphonne à nouveau ; le traitement est répété 5 à 6 fois. Le précipité est enfin essoré rapidement et placé sous vide sulfurique en raison de sa grande hygroscopicité. Il s'agit du carbonate neutre 43 trans.

RMN (D_2O - TMS) : un massif 1,20 - 2,30 ; deux singulets 3,33 (3 H) et 3,43 (3 H) ; un multiplet 3,80 (2 H) ; un massif 5,70 (2 H).

PM (dosage par l'acide perchlorique en milieu acétique)
calc. : 424 tr. : 429.

Analyse élémentaire : $C_{23}H_{40}N_2O_5$

calc. % :	C = 65,09	H = 9,43	N = 6,60
tr. % :	C = 64,9	H = 9,7	N = 6,7 .

III - CHLORURE D'HYDROXY-1 METHYLIDENE-9 DIMETHYL-8,8 AZONIA-8 BICYCLO (4,3,0) NONANE 44

Le diméthylaminométhyl-2 éthynyl-1 cyclohexanol 1 (mélange de diastéréoisomères) est distillé sous vide et mis aussitôt en solution dans du chloroforme RP (2 g dans 100 cm^3). Après quelques jours, des cristaux sont apparus, dont on peut accélérer la formation par chauffage au bain-marie. Ces cristaux sont isolés après évaporation du chloroforme et lavage à l'éther. Ils recristallisent très lentement, avec une molécule d'eau, dans un mélange méthanol 1/acétate d'éthyle 4.

Analyse élémentaire : $C_{11}H_{20}NOCl$, H_2O

calc. % : C = 56,05 H = 9,34 N = 5,94

tr. % : C = 56,3 H = 9,3 N = 5,9 .

Spectre RMN (D_2O - TMS) : massif 1,20 - 2 ; deux singulets (6 H) 3,03 et 3,10 ; un multiplet (2 H) 3,80 ; massif (2 H) 5,60.

CONCLUSION

Ce travail a constitué une extension à la série cyclohexanique des recherches entreprises depuis plusieurs années dans notre laboratoire sur les aminoalcools acétyléniques.

Alors que les recherches précédentes portaient sur des composés aliphatiques, l'étude abordée ici est celle de dialkylaminométhyl-2 alcynyl-1 cyclohexanols.

Les résultats obtenus ressortissent à trois rubriques :

1) Obtention et étude de la stéréochimie des aminocyclohexanols acétyléniques ;

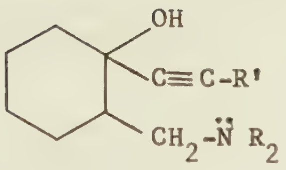
2) Réactivité des trois groupements fonctionnels pris séparément ;

3) Réactivité conjointe de l'azote basique et de la triple liaison avec réaction de cyclisation.

I - SYNTHESE ET STRUCTURE DES AMINOCYCLOHEXANOLS ACETYLENIQUES

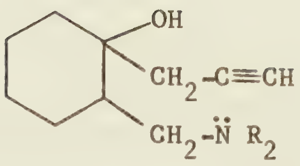
Les aminoalcools étudiés ont été obtenus à partir de bases de Mannich de la cyclohexanone par condensation avec un acétylure alcalin dans l'ammoniac liquide ou avec le bromure de propargyl-magnésium en phase éthérée.

Il s'agit donc des deux types de composés ci-dessous :



$R = CH_3$, C_2H_5

$R' = H$, C_4H_9 , C_6H_5



$R = CH_3$, C_2H_5

Le point le plus délicat a été l'étude de leur isomérie. En effet, il s'agit de molécules cyclaniques à deux carbones asymétriques, il existe donc deux couples de diastéréoisomères qui ont pu, dans quelques cas, être séparés par chromatographie sur colonne. Certains diastéréoisomères s'altèrent spontanément et n'ont pu être isolés.

L'attribution des configurations a été réalisée d'après les éléments spectrographiques et par comparaison avec des dérivés voisins de structure connue.

II - REACTIVITE DES TROIS GROUPEMENTS FONCTIONNELS PRIS SEPAREMENT

La réactivité séparée des groupements fonctionnels a permis de vérifier la structure des dérivés isolés et parfois des différences de comportement entre les diastéréoisomères cis et trans ont été constatées.

L'hydroxyle réagit difficilement (alcools tertiaires) pour donner des éthers-oxydes, mais se laisse estérifier par l'anhydride acétique.

L'élimination de la fonction alcool, réalisée selon deux modalités: déshydratation des aminoalcools eux-mêmes ou pyrolyse de leurs esters conduit à des résultats intéressants puisqu'ils confirment, notamment la deuxième réaction, les structures attribuées dans le premier chapitre.

L'azote présente une basicité différente d'un diastéréoisomère à l'autre ; cette différence est sans influence sur la formation des chlorhydrates, cependant ceux-ci sont plus ou moins hygroscopiques et par conséquent isolés plus ou moins facilement.

La quaternarisation s'effectue préférentiellement sur l'un des isomères : la relative inertie de l'autre a parfois permis son isolement sous forme pure.

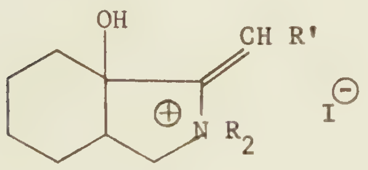
La triple liaison manifeste une réactivité très diminuée lorsqu'elle est substituée par un reste butyle ; elle se comporte normalement pour les composés non substitués ou substitués par un groupement phényle.

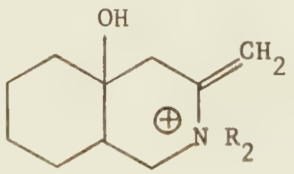
Il a été ainsi possible d'hydrogéner la liaison acétylénique jusqu'au stade saturé et de réaliser son hydratation mercurique avec des résultats variables selon les cas.

III - REACTIVITE CONJOINTE DE L'AZOTE ET DE LA TRIPLE LIAISON

La réactivité conjointe de l'azote et de la triple liaison est responsable de réactions de cyclisation dont le principe est connu depuis les travaux de CAMPBELL et FATORA (62), d'OLOMUCKI et MARSZAK (63) et dont divers exemples ont été par la suite décrits dans notre laboratoire (45), (46), (65), (66), (67).

Par cyclisation en présence d'eau des hydroxydes d'ammonium bicycliques ont été obtenus, isolables sous forme d'iodures.





R $= CH_3$, C_2H_5

R' $= H$, C_6H_5

R $= CH_3$, C_2H_5

La configuration de ces composés (jonction des cycles en <u>cis</u> ou en <u>trans</u>) a été proposée d'après les hypothèses formulées pour les aminoalcools acétyléniques, en accord avec les caractères spectrographiques des ammoniums.

Enfin, la constatation de la cyclisation "spontanée" des amino-cyclohexanols acétyléniques vrais a permis d'expliquer leur altération rapide et il a été possible d'observer en solvant inerte (éther éthylique) la formation d'un intermédiaire insoluble, aisément transformable en sel d'ammonium bicyclique, pour lequel est proposée une structure de bétaïne.

BIBLIOGRAPHIE

1) C. MANNICH, U.W. KRÖSCHE, Arch. Pharmaz., 1912, 250, 647.

2) B. REICHERT, Die Mannich Reaktion, Springer-Verlag, Berlin, 1959.

3) F.F. BLICKE, Org. Reactions 1 p. 303, John Wiley, New York, 1942.

4) C. MANNICH et R. BRAUN, Ber., 1920, 53, 1874.

5) C. MANNICH et Ph. HÖNIG, Archiv der Pharmazie, 1927, 265, 598.

6) P. LEBEAU et M. PICON, C.R. Acad. Sci., 1913, 156, 1077.

7) M. GAUDEMAR, Ann. Chim., 1956, 183.

8) A.F. CASY, N.J. HARPER et J.R. DIMMOCK, J. chem. Soc., 1964, 3635.

9) I.N. AZERBAEV, D.G. KIM, R.A. MASHUROVA et M.I. LELYUKH, U.S.S.R. 431, 157 (clc 07c), 05 jun. 1974 ; Chem. Abstr., 1974, 81, 63229z.

10) M. DUCHON d'ENGENIERES (†), M. MIOCQUE et J. MAYRARGUE, communication orale aux Journées d'Orsay, 1973.

11) R.A. PICKERING et C.C. PRICE, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 4931.

12) S. WINSTEIN et N.J. HOLNESS, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5562.

13) L.M. JACKMAN, "Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry", Pergamon Press, London, 1959, 66.

14) Journal of Chemical Education, E.J. GOLLER, March 1974, 182.

15) Mc ELVAIN et Ro.B. CLAMPITT, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5590.

16) P.A. BARRETT et K.A. CHALMERS, J. chem. Soc., 1958, 349.

17) A.V. KAMERNITZKY et A.A. AKHREM, Tetrahedron, 1962, 18, 705.

18) R.E. LYLE, J. org. Chem., 1957, 22, 1280.

19) BHACCA et WILLIAMS, "Applications of N.M.R. spectroscopy", Holden day, San Francisco, 1964.

20) P. SOHAR et G. BERNATH, Organic Magnetic Resonance, vol. 5, n° 3, March 1973, 159.

21) J.P. BATTIONI et W. CHODKIEWICZ, C.R. Acad. Sci., série C, 1970, 271 (22), 1390.

22) I.N. NAZAROV and Co, Izvest Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel. khim. Nauk., 1958, 631 ; Chem. Abstr., 1958, 52, 19977d.

23) D. GUILLERM-DRON, M.L. CAPMAU et W. CHODKIEWICZ, Tetrahedron Letters, 1972, 37.

24) J. FICINI et A. MAUJEAN, Bull. Soc. chim., 1971, 219.

25) A.I. VOGEL, A Textbook of practical organic chemistry, Longmans and Co, 2nd Ed., 1951, London, 1002.

26) Organic Syntheses, vol. 4, 117, 1963.

27) M. TRAMONTINI, Synthesis, 1973, 12, 703.

28) M. MIOCQUE, Ann. pharm. fr., 1969, 27, 381.

29) M.C. VIBHE, Chemistry of acetylenes, Marcel DEKKER, New York, 1969.

30) R.A. RAPHAËL, Acetylenic compounds in organic synthesis, Butterworth scientific publications, Londres, 1955.

31) M. MIOCQUE et M. DUCHON d'ENGENIERES, Ann. Chim., Paris, 1964, 9, 123.

32) A.E. FAVORSKII et M. SKOSSAREWSKY, J. Soc. Phys. Chim. Russe, 1900, 32, 652. J. chim. gen. russe, 1902, 32, 356, 362. Bull. Soc. chim., 1901, 26, 284.

33) N. SHACHAT et J.J. BAGNELL Jr, J. org. Chem., 1962, 27, 1498.

34) Org. Synth., 1959, 39, 56.

35) C. PREVOST, M. GAUDEMAR, C.R. Acad. Sci., 1954, 239, 282.

36) J.A. GAUTIER, M. MIOCQUE et C. LAFONTAINE, Bull. Soc. chim., 1960, 1117.

37) J.A. GAUTIER, M. MIOCQUE, N.M. HUNG, Bull. Soc. chim., 1961, 2092.

38) P. DUHAMEL, M. MIOCQUE et J.A. GAUTIER, C.R. Acad. Sci., 1964, 258, 227.

39) W. RIED, H.J. SCHMIDT, Chem. Ber., 1957, 90, 2553.

40)

41) M. PROST, M. URBAIN, R. CHARLIER, Helv. chim. Acta, 1959, 42, 2379.

42) B.V. UNKOVSKÏI, I.A. MOKHIR et E.M. URINOVICH, Zh. obshch. Khim., 1963, 33, 1808.

43) D.V. SOKOLOV et K.D. PRALIEV, S.S.R. Ser. Khim., 1973, 23, (5), 54.

44) J.A. GAUTIER, M. MIOCQUE, M. DUCHON d'ENGENIERES et J. MALDONADO, Bull. Soc. chim., 1972, 2404.

45) J. SAUZIERES, Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Paris, 1974.

46) J. MALDONADO, M. DUCHON d'ENGENIERES, M. MIOCQUE et J.A. GAUTIER, Bull. Soc. chim., 1972, 2409.

47) W.G. DAUBEN, E. HOERGER et N.K. FREEMAN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5206.

48) W. KIRMSE, Carbene chemistry, Academic Press, 2nd ed., vol. 1, 1971, 143.

49) M. DUCHON d'ENGENIERES, M. MIOCQUE et J.A. GAUTIER, Bull. Soc. chim., 1964, 2471, 2477, 2480 ; Bull. Soc. chim., 1968, 201.

50) J.P. PELISSIER, C.R. Acad. Sci., 1956, 243, 851.

51) B.K. CAMPBELL et K.N. CAMPBELL, J. amer. chem. Soc., 1938, 60, 1372.

52) J.C. HAMLET, H.B. HEUBERT, E.R.H. JONES, J. chem. Soc., 1951, 2652.

53) E.S. LEWIS et C.E. BOOZER, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 308.

54) R.J.D. EVANS, S.R. LANDOR et R.T. SMITH, J. chem. Soc., 1963, 1506.

55) E.R. ALEXANDER et A. MUDRAK, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 1810.

56) F. LEYENDECKER, G. MANDVILLE et J.M. CONIA, Bull. Soc. chim., 1970, 549.

57) M. RUMEAU et B. TREMILLON, Bull. Soc. chim., 1964, 1049.

58) A. RIEUX, M. RUMEAU et B. TREMILLON, Bull. Soc. chim., 1964, 1053.

59) M. KUCHEROV , Ber., 1881, 14, 1540.

60) M. MIOCQUE, NGUYEN MANH HUNG et VO OUANGYEN, Ann. Chim., 1963, 8, 157.

61) M. MIOCQUE, M. DUCHON d'ENGENIERES (†), O.LAFONT et J. MALDONADO, Bull. Soc. chim., 1974, 12, 2876.

62) K.N. CAMPBELL, F. FATORA, B.K. CAMPBELL, J. org. Chem., 1952, 17, 1141.

63) M. OLOMUCKI et I. MARSZAK, C.R. Acad. Sci., 1961, 253, 2239.

64) M. OLOMUCKI et I. MARSZAK, C.R. Acad. Sci., 1962, 255, 1409.

65) M. MIOCQUE, M. DUCHON d'ENGENIERES, J. MALDONADO, J. POISSON et Mme N. KUNESCH, Bull. Soc. chim., 1972, 2413.

66) M. DUCHON d'ENGENIERES (†), M. MIOCQUE, J. MALDONADO et J. ETIENNE, Bull. Soc. chim., 1974, 658.

67) J.A. GAUTIER, M. MIOCQUE, M. DUCHON d'ENGENIERES, J. MALDONADO et J.L. AVRIL, communication orale aux Journées d'Orsay, 1971.

68) P. LASZLO et P.J. STANG, Spectroscopie organique, Hermann, Paris, 1972.

69) L.J. BELLAMY, The infrared spectra of complex molecules, John Wiley & Sons, Londres, 1958.

70) R. LUKES, Coll. czech. chem. Comm.. 1938, 1066.

71) R. BESSELIEVRE, N. LANGLOIS et P. POTIER, Bull. Soc. chim., 1972, 1477.

54) L.L.M. STONE, H.B. GARDNER et A.F. SMITH, J. Chem. Soc., 1967, 1500.

55) A.R. [illegible] et R. [illegible], J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1860.

56) V. [illegible], G. MANDVILLE et J.M. COSTA, Bull. Soc. chim., 1970, 398.

57) H. KAGAN et H. [illegible], Bull. Soc. chim., 1966, 2901.

58) A. [illegible], M. [illegible] et E. [illegible], Bull. Soc. chim., 1966, 1053.

59) M. [illegible], Ber., 1881, 14, 1380.

60) M. MIOCQUE, NGUYEN MANH HUNG et VU [illegible], Ann. Chim., 1963, 8, 157.

61) M. MIOCQUE, N. NGUYEN [illegible], [illegible] et J. [illegible], Bull. Soc. chim., 1970, 12, 1870.

62) E.M. CAMPBELL, P. [illegible], E.E. CAMPBELL, J. Org. Chem., 1955, 20, 2144.

63) M. [illegible] et L. [illegible], J. Amer. Chem. Soc., 1964, 126, 1238.

64) M. [illegible] et L. [illegible], C.R. Acad. Sci., 1965, 260, 1669.

65) M. MIOCQUE, N. NGUYEN [illegible], J. [illegible], J. [illegible] et [illegible], Bull. Soc. chim., 1972, 2425.

66) N. NGUYEN [illegible] (?), M. MIOCQUE, J. [illegible] et J. [illegible], Bull. Soc. chim., 1970, 656.

67) J.A. [illegible], M. MIOCQUE, N. NGUYEN [illegible], J. [illegible] et J.A. [illegible], communication orale aux Journées d'Orsay, 1971.

68) P. [illegible] et [illegible], Spectroscopie organique, Masson, Paris, 1972.

69) L.J. BELLAMY, The infrared spectra of complex molecules, John Wiley & Sons, London, 1958.

70) A. [illegible], Bull. [illegible], 1949, 1096.

71) M. [illegible], M. [illegible] et J. [illegible], Bull. Soc. chim., 1971, 1477.